UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 81

A PROPOS DE CINQ CAS DE MALADIE HÉMOLYTIQUE FAMILIALE (ÉRYTHROBLASTOSE) DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 10 avril 1946

PAR

Pierrette-France-Yvonne MARTIN

Externe des Hôpitaux

Née à SAINT-SÉVERIN (Charente), le 20 octobre 1916

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur ..... } *Juges.*

FONTAN, professeur ..... }

MAHON, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1946

MARTIN (Pierrette-France-Yvonne).

A propos de cinq cas de maladie hémolytique familiale (érythroblastose) du fœtus et du nouveau-né. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 87 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 81.)

MARTIN (Pierrette-France-Yvonne).

A propos de cinq cas de maladie hémolytique familiale (érythroblastose) du fœtus et du nouveau-né. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 87 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 81.)

MARTIN (Pierrette-France-Yvonne).

A propos de cinq cas de maladie hémolytique familiale (érythroblastose) du fœtus et du nouveau-né. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 87 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 81.)

MARTIN (Pierrette-France-Yvonne).

A propos de cinq cas de maladie hémolytique familiale (érythroblastose) du fœtus et du nouveau-né. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 87 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 81.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 81

A PROPOS DE CINQ CAS DE MALADIE HÉMOLYTIQUE FAMILIALE (ÉRYTHROBLASTOSE) DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 10 avril 1946

PAR

Pierrette-France-Yvonne MARTIN

Externe des Hôpitaux

Née à SAINT-SÉVERIN (Charente), le 20 octobre 1916

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur .....

FONTAN, professeur ..... *Juges.*

MAHON, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDÉRODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLE, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	N...	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU.
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

ERRATA

Dr **Pierrette MARTIN,**
Externe des Hôpitaux.

Thèse : **A propos de cinq cas de maladie hémolytique familiale (érythroblastose) du fœtus et du nouveau-né.**

Imprimeries DELMAS, Bordeaux.
(2e trimestre 1946.)

Page 10, 29e ligne. — *Lire :* Hawskley, *au lieu de :* Hauwsteley.

Page 21, 26e ligne. — *Lire :* à huit mois 1/2, *au lieu de :* à un mois 1/2.

Page 37, 26e ligne. — *Lire :* kernictérus, *au lieu de :* kernictérins.

Page 37, 32e ligne. — *Lire :* noyau caudé, *au lieu de :* noyau coudé.

Page 38, 16e ligne. — *Lire :* mœléna, *au lieu de :* méléna.

Page 49, 26e ligne. — *Lire :* On y, *au lieu de :* cony.

Page 64, 26e ligne. — *Lire :* hématies, *au lieu de :* hématines.

Page 80, 28e ligne. — *Lire :* Am. Journal, *au lieu de :* Ann. Journal.

Page 87, 10e ligne. — *Lire :* Rh —, *au lieu de :* Rh + positif.

Page 87, 19e ligne. — *Lire :* Am. J. Clin. Path., *au lieu de :* Ann. J. Clin. Path.

23848

A MES AMIS

A MES MAITRES

STAGES

1938-1939. Monsieur le Professeur JEANNENEY
Monsieur le Docteur DUBOURG

1939-1940. Monsieur le Professeur ROCHER

1940-1941. Monsieur le Professeur CRUCHET
Monsieur le Professeur PIÉCHAUD

1941-1942. Monsieur le Professeur PAPIN
Monsieur le Professeur DESPONS

EXTERNAT

1943. Monsieur le Professeur PAPIN
Monsieur le Docteur F. LEURET

1944. Monsieur le Professeur CREYX
Monsieur le Professeur DAMADE

1945. Monsieur le Professeur AUBERTIN
Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

1946. Monsieur le Professeur AUBERTIN

A Monsieur le Docteur LARTIGAUT

Dont nous avons tant apprécié l'enseignement et qui a bien voulu inspirer cette thèse.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Que nous remercions vivement de l'accueil si sympathique qu'il nous a réservé et de l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

A Monsieur le Professeur agrégé MAHON

Accoucheur des Hôpitaux.

A qui nous devons trois des observations qui sont à la base de ce travail.

A Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique médicale infantile,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Qui a bien voulu accepter de faire partie du jury de notre thèse.

A Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et de Climatologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Nous garderons toujours le meilleur souvenir de notre séjour dans son service.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur R. DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique.

Dont nous avons suivi le service comme externe avec le plus vif intérêt et que nous remercions de nous avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

A PROPOS DE CINQ CAS

DE

MALADIE HÉMOLYTIQUE FAMILIALE

(ÉRYTHROBLASTOSE)

DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ

INTRODUCTION

Nous nous proposons de rapporter cinq observations caractéristiques d'érythroblastose familiale du nouveau-né.

A cette occasion, nous soulignerons la fréquence relative de cette affection encore trop souvent méconnue. Il faudrait penser à elle chaque fois qu'apparaissent chez un nouveau-né une anémie, un ictère grave; chaque fois que se succèdent dans une même famille accouchements prématurés, naissance d'enfants mort-nés. Un simple examen de sang permettrait d'affirmer le diagnostic, d'agir efficacement et de sauver de nombreux enfants.

Mais l'intérêt actuel de la question tient surtout à la découverte du facteur Rhésus, qui a renouvelé et éclairé bien des aspects jusqu'alors obscurs de cette maladie.

Après avoir rapidement exposé les théories anciennes qui ont tenté d'apporter une explication pathogénique valable,

après avoir présenté les problèmes diagnostiques et thérapeutiques, tels qu'ils se posaient il y a peu de temps encore, nous montrerons comment le facteur Rhésus permet seul de donner de l'érythroblastose familiale du nouveau-né une explication pathogénique satisfaisante d'ailleurs vérifiée par les faits, de grouper de façon certaine les différents aspects cliniques, en même temps qu'il aide à porter un pronostic plus précis, à appliquer une thérapeutique efficace puisque rationnelle.

I

DÉFINITION

L'érythroblastose familiale du fœtus et du nouveau-né est une affection caractérisée par :

1° *un polymorphisme clinique marqué.* Dans la descendance d'un même couple, en effet, peuvent se succéder, alterner, parfois coexister :

— avortements, accouchements prématurés d'enfants mort-nés;
— anasarque fœto-placentaire ou maladie de Schridde;
— ictère grave familial du nouveau-né ou maladie de Pfannenstiel;
— anémie grave idiopathique du nouveau-né ou maladie d'Ecklin;

2° *une anomalie sanguine* commune à toutes ces formes cliniques : présence, dans le sang circulant, de cellules sanguines de type et de fonction embryonnaire : les érythroblastes, en quantité excessive et pendant un temps trop long;

3° *une hyperactivité* de la moelle osseuse portant surtout sur l'érythropoïèse; une survivance dans le foie, la rate, de foyers hématopoïétiques, en même temps que leur présence dans des organes qui en sont habituellement dépourvus, tels que les reins, les poumons, le thymus.

Suivant les auteurs et leur conception pathogénique, cette maladie a reçu des appellations variées :

Erythroblastose primaire, familiale, du fœtus et du nouveau-né (Péhu-Lehndorff, de Lange...), anémies génodystrophiques de Tzanck; myélose érythrémique suraiguë (di Guglielmo et l'école italienne); hémopathies congénitales avec érythroblastose de Lelong; maladie hémolytique, anémie érythronoclastique (Parsons, Hawsteley, Gittins).

II

OBSERVATIONS

Nous avons pu réunir cinq cas d'érythroblastose familiale du nouveau-né, dont quatre ictères graves et une anémie.

Observation I.

(MM. Cantorné et Mahon, Société de médecine infantile de Bordeaux et du Sud-Ouest, séance du 13 juin 1945.)

Erythroblastose du nouveau-né.

Famille Ra... Le père et la mère sont bien portants. Ils ne présentent aucun antécédent ni stigmate de syphilis. Un Bordet-Wasserman pratiqué chez chacun d'eux s'est montré négatif.

La première grossesse de la mère, en 1938, menée à terme, s'est terminée par un accouchement dystocique, avec application de forceps. L'enfant, normale à la naissance, est actuellement vivante et bien portante.

La deuxième grossesse s'est terminée par l'accouchement à terme, le 7 janvier 1944, à 21 h. 30, d'Annie Ra... Enfant d'aspect normal, pesant 3 kg. 030. Le lendemain matin, on constate la coloration jaune safran de ses téguments. Les urines sont foncées, les selles ont l'aspect méconial normal. Le comportement de l'enfant est normal : elle prend le sein, dort bien, ne vomit pas. On ne note pas de gros foie, pas de rate perceptible. La température est à 35°7 le matin, 36°7 le soir.

Examen de sang :

Numération globulaire :

Hématies, 2.130.000;

Leucocytes, 97.200.

Formule hémoleucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 65 %;
Polynucléaires éosinophiles, 1 %;
Lymphocytes et lymphocytes leucocytoïdes, 11 %;
Monocytes, 2 %;
Myélocytes, 8 %;
Métamyélocytes, 12 %;
Cellules de Turck, 1 %;
Une hématie nucléée pour 40 hématies.

Au total, anémie importante, hyperleucocytose marquée, érythroblastose (chiffre normal chez le nouveau-né : 3 hématies nucléées pour 1.000 hématies) accompagnée d'une réaction myéloïde.

La résistance globulaire est sensiblement normale : début d'hémolyse à 4,6; hémolyse totale à 3,8.

La bilirubinémie est très augmentée : 450 milligrammes par litre.

Les réactions sérologiques de la syphilis pratiquées dans le sang de l'enfant sont négatives.

Evolution. — Pendant les quarante-huit premières heures, l'état de l'enfant est resté stationnaire. Son comportement est resté normal.

Le 9 janvier au soir, pour la première fois, il refuse le sein. On constate une hypertrophie nette du foie et de la rate.

Pendant la nuit, l'enfant ne dort pas, mais il ne crie pas. Sa respiration est régulière. Deux selles, les dernières, sont extrêmement foncées, noirâtres. On note une légère élévation thermique à 38°, un ou deux petits vomissements. L'enfant présente de légers mouvements convulsifs, ses yeux plafonnent par moments.

Le 10 janvier au matin (3e jour), un petit vomissement sanglant. L'état général s'aggrave progressivement. L'enfant présente une polypnée irrégulière. L'ictère devient plus foncé, tournant au vert bronze. Les mouvements incessants des membres et des globes oculaires persistent, sans qu'il y ait de véritables convulsions. Le foie s'hypertrophie modérément, mais la rate augmente de façon appréciable d'heure en heure. L'enfant meurt dans le collapsus dans la soirée.

Le *traitement* a consisté en injections stimulantes, oxygénothérapie et hémothérapie tardive : transfusion dans le sinus le matin, injection sous-cutanée le soir du troisième jour.

L'*autopsie* complète n'a pu être pratiquée, mais on a fait :

1° Un frottis de sang prélevé sur coupe de foie et de rate :

Polynucléés neutrophiles, 31 %;
Hématies nucléées orthochromatiques ou plus souvent polychromatophiles, 35 %
Erythroblastes basophiles, 9 % } 44 %;
Métamyélocytes neutrophiles, 9 %;
Métamyélocytes éosinophiles, 1,5 %;
Myélocytes neutrophiles, 10 %;
Myéloblastes, 1,5 %;
Monocytes, 3 %.

Valeur nucléaire des leucocytes polynucléés neutrophiles, 280.

En somme, 44 % d'érythroblastes basophiles ou polychromatophiles ou orthochromatiques, réaction myéloïde et myélocytaire.

2° On a prélevé des fragments de foie et de rate dont l'examen a donné les résultats suivants :

Foie. — L'attention a été immédiatement retenue par les deux faits suivants, qui modifient profondément l'aspect habituel du foie :

a) Les travées sont toutes très nettement écartées les unes des autres par l'élargissement considérable des capillaires radiés. En bien des points, l'espace intertrabéculaire se montre plus considérable que la longueur des travées cellulaires hépatiques. La jonction de plusieurs espaces intertrabéculaires forme de véritables carrefours;

b) Les espaces, sans doute comblés par les capillaires radiés dilatés au maximum, sont occupés par de nombreux globules rouges ainsi que par des cellules nucléées. Parmi ces cellules, certaines apparaissent volumineuses, possédant un fort noyau à chromatine peu dense : ce sont des cellules endothéliales tuméfiées,

cellules de Kuppfer en hypergenèse. Mais la plupart peuvent être identifiées comme étant des érythroblastes. Il est aisé de reconnaître dans ces érythroblastes des éléments d'âge différent. On note, en effet, à côté de cellules à cytoplasma acidophile, à noyau foncé, qui sont des érythroblastes orthochromatiques ou hématies nucléées, l'existence d'autres cellules, tantôt à cytoplasma de coloration indécise (ce sont des érythroblastes polychromatophiles), tantôt à cytoplasma nettement bleu (érythroblastes basophiles). La densité des éléments de la lignée rouge est variable : le long des espaces intertrabéculaires, les éléments sont disséminés; au niveau des carrefours, il se constitue de véritables amas formant foyers, de 10 à 15 cellules. Si les travées hépatiques paraissent un peu disloquées, les cellules hépatiques elles-mêmes ne présentent pas de très importantes altérations. Les noyaux sont bien conservés, les cytoplasmes habituellement bien constitués apparaissent quelquefois réduits, comme atrésiés.

Il n'y a aucune réticulose. Autour des espaces portes, on note une sclérose très modérée. Les vaisseaux ne présentent aucune altération remarquable.

Rate. — La structure générale de la rate se montre assez modifiée. D'une part, on ne voit plus de corpuscules de Malpighi. D'autre part, la pulpe rouge est partout singulièrement envahie par une hyperplasie réticulaire fibreuse. Mais, en outre, on remarque très nettement des plages disséminées, plus ou moins denses, de cellules basophiles dont la plupart peuvent être identifiées comme étant des érythroblastes. Comme dans le foie, il y a parfois formation de véritables foyers d'érythroblastose.

Conclusions. — Le foie comme la rate présentent une infiltration diffuse de leurs capillaires par des éléments de la lignée érythroblastique. Il existe en outre quelques petits foyers de production érythroblastique, l'ensemble de ces lésions permettant d'affirmer que l'on a affaire à un cas d'érythroblastose authentique.

Il semblait bien s'agir d'une observation typique d'ictère grave familial du nouveau-né. Nous retrouvons, en effet, tous

les éléments qui caractérisent cette maladie : histoire clinique d'une part, avec ictère apparu précocement, signes d'ictère nucléaire, mort rapide; examens anatomiques et anatomo-pathologiques d'autre part, révélant l'érythroblastémie et l'érythroblastose viscérale.

Le caractère familial a été confirmé ultérieurement : les mêmes accidents se sont reproduits à la naissance d'un troisième enfant, né le 16 avril 1945 et mort le 20 avril. Le père de l'enfant écrivait : « Le 16 avril, ma femme a mis au monde à Cognac un beau petit garçon, bien décidé à vivre, pesant 7 livres. Il est né à 10 heures du matin, tout blanc et rose. Malheureusement, le soir même, à 16 heures, il a commencé à avoir la jaunisse... Notre petit garçon, après avoir semblé vivre normalement, malgré son teint jaune, pendant trois jours, a donné des signes de maladie le 19 avril au matin... Dans l'après-midi, la fièvre est montée à 39°-40°. Le médecin appelé a parlé d'ictère infectieux, a fait faire des bains et donner un lavement au Diénol. Il a également transfusé 10 cm³ de mon sang à l'enfant. Malgré cela, la fièvre n'a pas diminué. A trois heures du matin, notre fils a eu une hémorragie interne : le sang est venu aux lèvres et au nez, puis il a râlé jusqu'à 10 heures du matin, heure à laquelle il a rendu son dernier soupir. »

Observation II.

(MM. Lartigaut, Mahon, Société de médecine infantile de Bordeaux et du Sud-Ouest, séance du 13 juin 1945.)

Ictère grave congénital avec érythroblastose. Transfusion. Guérison.

Famille Pé..., dont père et mère sont bien portants.

La mère a eu trois grossesses. La première, normale, s'est terminée à terme par l'accouchement d'un enfant vivant et bien portant, actuellement âgé de 4 ans; la deuxième s'est également poursuivie jusqu'au terme : l'enfant, normal à la naissance, a pré-

senté rapidement un ictère important, qui a cependant guéri, mais est mort à 3 mois, en présentant des phénomènes étiquetés « encéphalitiques ». Une troisième grossesse s'est terminée le 3 décembre 1944 par l'accouchement normal d'une fille de 2 kg. 800, bien colorée, de bon aspect, Marie-Jeanne. Le placenta pesait 630 grammes.

L'enfant, venue au monde à 22 h. 30, était le lendemain matin jaune safran, avait un gros foie et une grosse rate.

Examens de sang :

Numération globulaire :

Hématies, 2.080.000;
Leucocytes, 24.400;

Formule hémoleucocytaire :

Leucocytose, de 15.000 environ par centimètre cube;
Polynucléés neutrophiles, 44,05 %;
Polynucléés éosinophiles, 0,44 %;
Métamyélocytes neutrophiles, 5,07 %;
Myélocytes neutrophiles, 1,76 %;
Lymphocytes, 22,26 %;
Monocytes, 3,08 %;
Monocytes multilobés, 0,44 %;
Normoblastes, 16,74 %;
Erythroblastes orthochromatiques, 3,52 %;
Erythroblastes basophiles, 0,88 %;
Hémocytoblastes, 1,32 %;
Hémocytoblastes binucléés, 0,44 %;
} 20,90 %

Globulins légèrement diminués.

Hématies granuleuses : 17,1 par champ d'immersion.

Valeur nucléaire de 100 neutrophiles : 207.

Image d'Arneth déviée vers la gauche :

I	II	III	IV	V
25	94	29	2	0

Sang présentant une érythroblastose appréciable, supérieure à celle d'un nouveau-né normal.

Parmi les hématies nucléées, les normoblastes présentent le plus souvent un noyau pycnotique, déformé, multilobé. Il existe des corps de Joly. On trouve un hémocytoblaste binucléé du fait d'une caryocinèse hâtive.

Résistance globulaire très diminuée. Début d'hémolyse au second tube (7,6). Hémolyse totale au dixième (4,4).

Myélogramme (15 décembre) :

Hémohistioblastes, 3 %;
Hémocytoblastes, 4 %;
Myéloblastes, 5 %;
Myélocytes, 15 %;
Métamyélocytes, 27 %;
Polynucléés, 12 %;
Lymphocytes, 10 %;
Monocytes, 9 %;
Erythroblastes basophiles, 3 %;
Erythroblastes polychromatophiles, 6 %;
Erythroblastes orthochromatiques, 6.

Les proportions des différentes lignées sont à peu près respectées. Peut-être y a-t-il une certaine réaction myéloïde.

Traitement. — Transfusion de sang maternel : 10 cm³ de sang citraté dans le sinus longitudinal les 1er, 2e, 3e, 5e, 6e, 8e, 10e, 13e, 15e, 17e jours après la naissance, continuées ensuite au rythme de une à deux par semaine jusqu'à l'âge de deux mois.

La 3e transfusion a été suivie immédiatement d'une syndrome convulsif intense; la ponction lombaire aussitôt pratiquée montre une hémorragie méningée. En même temps, on note un petit vomissement de sang. Les ponctions lombaires répétées les jours suivants montrent l'éclaircissement progressif du liquide, qui devient xanthochromique, puis eau de roche.

En même temps que les transfusions, on fait tous les deux jours une injection intramusculaire de 1 cm³ d'Hépagyl; on donne également du protoxalate de fer par la bouche.

Evolution. — L'ictère s'est atténué, a disparu rapidement, mais l'enfant est restée pendant longtemps d'une pâleur de marbré. Cependant, l'anémie diminue, mais d'une façon qui n'est pas régulièrement progressive.

Examens de sang :

29 décembre :

Taux d'hémoglobine : 60 %;
Numération globulaire :

Hématies, 3.760.000;
Leucocytes, 25.800;

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neurophiles, 56 %;
Polynucléaires éosinophiles, 2 %;
Polynucléaires basophiles, 1 %;
Lymphocytes, 31 %;
Mononucléaires, 10 %.

9 janvier :

Taux d'hémoglobine : 70 %;
Numération globulaire :

Hématies, 2.480.000;
Leucocytes, 5.200;

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 27 %;
Polynucléaires éosinophiles, 5 %;
Myélocytes, 4 %;
Métamyélocytes, 3 %;
Lymphocytes, 58 %;
Erythroblastes, 3 %.

Cet examen correspondait à une période où l'enfant était d'une pâleur intense. A partir de ce moment, on a abandonné le sang de la mère pour les transfusions, et on a eu recours à des donneurs

universels. Assez rapidement, une amélioration durable s'est produite, comme en font foi les examens suivants :

15 janvier :

Taux d'hémoglobine : 70 %;

Numération globulaire :

Hématies, 3.640.000;

Leucocytes, 11.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 41 %;

Polynucléaires éosinophiles, 1 %;

Lymphocytes, 56 %;

Monocytes, 2 %.

2 mars :

Taux d'hémoglobine : 65 %.

Numération globulaire :

Hématies, 4.800.000;

Leucocytes, 9.600.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 54 %;

Lymphocytes, 40 %;

Monocytes, 6 %.

Le même jour, la mesure de la résistance globulaire donnait début d'hémolyse à 4,5, hémolyse totale à 2,5.

Un dernier examen de sang fut pratiqué le 4 avril :

Hémoglobine : 60 %.

Numération globulaire :

Hématies, 4.000.000;

Leucocytes, 14.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaire neutrophile, 67 %;

Monocytes, 12 %;

Lymphocytes, 20 %;

Erythroblastes, 1 %.

L'enfant, nourrie au sein par sa mère, a toujours tété normalement. Elle a dépassé son poids de naissance au 8e jour, et sa progression a continué régulière. Elle pesait 5 kg. 500 à cinq mois, alors que son poids de naissance était 2 kg. 830.

Un B.-W. pratiqué dans son sang a été négatif.

Signalons la fragilité globulaire de la mère : début d'hémolyse à 6; hémolyse totale à 3,5.

Ici encore, il semble que l'on puisse conclure à un ictère grave familial du nouveau-né, les éléments cliniques et les examens hématologiques étant concordants. La thérapeutique commencée précocement et longtemps poursuivie a permis la guérison.

Notons la persistance d'une anémie importante jusqu'au moment où l'on a abandonné le sang maternel pour transfuser du sang de donneur universel.

Observation III.

(M. Mahon, Société de médecine infantile de Bordeaux et du Sud-Ouest, séance du 13 juin 1945.)

Erythroblastose du nouveau-né.

Mme Ma..., 33 ans, VII-geste, a mis au monde 4 enfants vivants et bien portants âgés respectivement de 10 ans 1/2, 9 ans, 8 ans et 4 ans; ensuite, elle a fait une fausse couche.

En mai 1943, elle a accouché d'un cinquième enfant, qui est né prématurément à 8 mois et qui est mort cinq heures après la naissance.

En mai 1945, elle accouche à un mois 1/2 d'un enfant petit, d'apparence débile, mais qui prend bien le sein. Dès le lendemain de sa naissance, cet enfant présente un ictère foncé de teinte bronzée. Le 4e jour au matin l'enfant paraît très gêné pour respirer, il est froid, cyanosé, tout en restant très ictérique, et il succombe avec une mousse blanchâtre abondante aux lèvres, pendant

que, appelé auprès de lui, nous pratiquons quelques tentatives de réanimation.

Quelques heures après la mort, avec l'autorisation de la mère, nous pratiquons une ouverture discrète de la cavité abdominale, qui nous permet de prélever quelques fragments de foie et de rate et de faire des frottis sur la tranche de ces organes. L'examen hématologique et anatomo-pathologique a été pratiqué par le Docteur Léger, qui a bien voulu nous remettre la note suivante :

a) *Foie.* — Travées assez disloquées. Les cellules hépatiques sont, dans l'ensemble, modérément altérées. Ce qui frappe, c'est l'existence de petits foyers hématopoïétiques disséminés. Parmi ces cellules, plusieurs sont nettement érythroblastiques.

b) *Frottis.* — Présence de 4 à 5 érythroblastes polychromatophiles pour 50 cellules hépatiques et 15 cellules endothéliales.

a) *Rate.* — Pulpe rouge assez congestive avec forte réaction endothéliale. On trouve disséminés dans cette pulpe pas mal d'érythroblastes ortochromatiques. Les corpuscules de Malpighi sont plus étendus que normalement et contiennent un grand nombre d'érythroblastes.

b) *Frottis.* — Au milieu de lymphocytes, lymphoblastes et cellules endothéliales, on trouve 5 à 6 % d'érythroblastes.

Infiltration de la rate et du foie de foyers érythroblastiques signant l'érythroblastose.

Cette observation présente les signes cliniques et anatomo-pathologiques typiques d'une érythroblastose familiale du nouveau-né, et nous pensons, malgré l'absence de B.-W. permettant d'éliminer sûrement la syphilis, que celle-ci n'est pas en cause : quatre grossesses ont été en effet menées à terme avant l'apparition des premiers accidents.

Observation IV.

(MM. Damade, Boursier, Dulong de Rosnay, Geneste, Société anatomo-clinique, 1945.)

Un cas d'érythroblastose du nouveau-né.

Famille Re... Il s'agit d'un prématuré de 7 mois 1/2 pesant 2 kg. 090, d'un très bon aspect à la naissance, et semblant très apte à vivre. Il commence à têter le deuxième jour. Le troisième jour, à 6 heures, après quelques gorgées, il refuse le sein, et, à 9 heures, il a vomi un peu du lait absorbé et présente un léger ictère que l'on prend pour un ictère physiologique du nouveau-né. A 11 h. 30, l'ictère est très foncé, avec un fond de cyanose. La respiration est faible et irrégulière. La température est à 35°.

L'examen est entièrement négatif.

L'enfant meurt à 17 heures.

Les antécédents sont particulièrement instructifs. La mère a 25 ans, sans antécédents pathologiques notables. Cependant, elle a un passé obstétrical chargé :

En 1940, première grossesse : elle accouche à terme d'un enfant vivant bien portant;

En 1942, deuxième grossesse : il naît un enfant vivant, bien portant.

En 1943, troisième grossesse : accouchement à terme d'un enfant décédé 48 heures après dans des conditions absolument identiques à celles que nous venons de rapporter.

En 1944, quatrième grossesse : accouchement prématuré à 6 mois d'un enfant mort et macéré.

En 1945, cinquième grossesse : accouchement de l'enfant dont nous rapportons l'observation. Cette grossesse a été troublée par une menace d'avortement à cinq mois. L'accouchement a été normal. Le placenta pesait 430 grammes. Le père, qui est le même pour toutes les grossesses, a 25 ans. C'est un mental. Les réactions sérologiques spécifiques du père et de la mère ont été négatives après réactivation.

Examens hématologiques :

Hématies, 1.280.000;
Leucocytes, 12.000.

Anisocytose, poïkilocytose. Nombreux érythroblastes polychromatophiles et arthrochromatiques : environ 1 pour 20 hématies.

Formule leucocytaire :

Myélocytes, 4 %;
Polynucléaires neutrophiles, 66 %;
Polynucléaires éosinophiles, 2 %;
Polynucléaires basophiles, 0 %;
Lymphocytes, 28 %.

Médullogramme :

Hémohistioblastes, 1,5 %;
Mégaloblastes, 1,5 %;
Pro-érythroblastes, 0,5 %;
Erythroblastes basophiles, 4,5 %;
Erythroblastes polychromatophiles, 9;
Erythroblastes orthochromatophiles, 44 %;
Myéloblastes, 0,5 %;
Promyéloblastes, 3,5 %;
Myélocytes neutrophiles, 32,5 %;
Myélocytes éosinophiles, 2,.

Moelle très riche, en forte réaction érythroblastique, contenant 58 % de cellules de la lignée rouge et 39 % de cellules de la lignée granuleuse.

Examen anatomo-pathologique :

Foie. — Les travées hépatiques sont assez écartées les unes des autres par la distension des capillaires radiés. Les cellules hépatiques elles-mêmes sont bien conservées. De place en place, on rencontre des amas importants de cellules érythroblastiques. Il ne semble pas y avoir de surcharge pigmentaire des cellules de Küppfer. En certains endroits, existence de plaques hémorragiques.

Rate. — La pulpe blanche est très altérée. On note plusieurs foyers de cellules érythroblastiques et des hémorragies étendues. Quelques lésions de périvascularite fibreuse.

Le système nerveux n'a pas été prélevé.

Il semble bien qu'il s'agisse d'un cas d'érythroblastose du type ictère grave du nouveau-né. En effet, si les antécédents obstétricaux de la mère peuvent déjà attirer l'attention sur cette affection, l'examen du sang et des viscères de l'enfant montrent une forte réaction érythroblastique sanguine et médullaire et l'existence de foyers d'érythroblastose hépatique et splénique nous donnent la certitude que nous sommes en présence d'un cas d'érythroblastose du nouveau-né. D'autre part, l'évolution clinique : ictère grave à évolution rapide, rentre bien dans le cadre de la maladie de Pfannenstiel.

Depuis, Mme Re... a mis au monde, le 11 janvier 1946, un sixième enfant d'aspect normal. Mais, quelques heures après sa naissance, il est devenu jaune. Son ictère a foncé progressivement, s'accompagnant de torpeur, d'adynamie. L'enfant est mort le 16 janvier, malgré des injections de K. Thrombyl pratiquées par son médecin.

Observation V.

(MM. Lartigaut, H. Pouyanne, Mlle Martin, Société de médecine infantile de Bordeaux et du Sud-Ouest, séance du 13 juin 1945.)

Un cas d'anémie avec érythroblaste du nouveau-né.

Cha... (Eliane) est née le 8 février 1945 à terme. La grossesse de la mère avait été sans incidents. L'accouchement a été normal.

A la naissance, l'aspect de l'enfant était satisfaisant. Elle pesait 3 kg. 450, le placenta 600 grammes.

Vingt-quatre heures après la naissance, on constate l'apparition d'un ictère, d'apparence banale. L'enfant n'est pas fébrile. Elle présente des périodes de sommeil et d'éveil normales. Elle tète lentement et prend peu. On pense à un ictère physiologique. Mais la mère a un abcès du sein : elle quitte alors la Maison maternelle de Cholet pour l'Hôpital des Enfants, où l'on admet aussi sa fille, dans le service du Professeur Aubertin, le 27 février.

L'enfant a 14 jours. Elle pèse 3 kg. 100. On est frappé par son teint : persistance d'un léger ictère, sous lequel on devine une extrême pâleur, les téguments ayant une teinte vieille cire.

Les conjonctives, les muqueuses sont très pâles.

Les selles sont normalement colorées, les urines ne tachent pas le linge.

Le foie n'est pas hypertrophié, dépassant légèrement le rebord costal, comme cela est habituel à cet âge.

La rate, par contre, est palpable, de consistance ferme, à bords arrondis; elle déborde les fausses côtes de deux travers de doigt.

L'enfant reste apyrétique, ne présente aucun signe infectieux. Elle est somnolente, s'endort en prenant le sein, prend peu et lentement. Elle ne présente aucun signe neurologique.

Elle est normalement conformée, n'a aucun stigmate d'hérédo-syphilis.

Antécédents familiaux. — La mère est bien portante. Une réaction de Bordet-Wassermann, faite pendant la grossesse, a été négative. Le père est bacillaire.

Aucun des parents ne présente des stigmates de syphilis. On ne relève aucun antécédant suspect.

Eliane est la deuxième enfant de la famille Ch... Un frère, né en 1941 à terme, est vivant et bien portant.

Examen de sang (1er mars). — Montre une anémie importante avec érythroblastose anormale chez une enfant de 20 jours.

Taux d'hémoglobine : 40 %.

Numération globulaire :

Hématies, 1.980.000;

Leucocytes, 10.000.

Formule hémoleucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 25 %;

Polynucléaires basophiles, 1 %;

Mononucléaires, 19 %;

Lymphocytes, 41 %;

Erythroblastes, 14 %.

Résistance globulaire normale : début d'hémolyse à 4,5; hémolyse totale à 3.

Traitement : 3 mars : Transfusion de 10 cm³ de sang citraté pris à un donneur universel dans le sinus longitudinal supérieur.

Légère réaction thermique le lendemain (38°).

5 mars : Deuxième transfusion : 10 cm³ de sang du groupe IV, par la même voie.

7 mars : Troisième transfusion faite dans les mêmes conditions. Aussitôt après la transfusion, accident syncopal. L'enfant est ranimée rapidement par tonicardiaques, respiration artificielle.

A la suite de ces transfusions, l'enfant est transformée : la pâleur du visage disparaît pour faire place à une coloration normale. Elle est plus vivante.

Le poids est stationnaire. La rate reste grosse.

La formule sanguine s'améliore progressivement.

8 mars :

Taux d'hémoglobine : 80 %.

Numération globulaire :

Hématies, 3.460.000;

Leucocytes, 25.200.

Formule hémoleucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 59 %;

Polynucléaires éosinophiles, 1 %;

Mononucléaires, 7 %;

Lymphocytes, 31 %;

Erythroblastes, 2 %.

On cesse les transfusions. On donne : vitamine C, protoxalate de fer. Les jours suivants, l'enfant a un coryza diphtérique traité par 10.000 unités de sérum et qui guérit rapidement.

12 mars : Etat stationnaire.

Examen du sang :

Taux d'hémoglobine : 70 %.

Numération globulaire :

Hématies, 3.520.000;

Leucocytes, 20.400.

On ne retrouve plus d'érythroblastes.

14 mars : On injecte 10 cm³ de sang par voie sous-cutanée.

L'enfant est en bon état, mais reste pâle, a peu d'appétit. Son poids reste stationnaire.

19 mars : Examen de sang :

Taux d'hémoglobine : 70 %;
Hématies, 3.880.000.

L'enfant se recolore, tête avec plus de vivacité.

24 mars : Nouvel examen de sang :

Hémoglobine : 70 %;
Hématies, 3.960.000.

L'enfant quitte le service le 26 mars. Elle est colorée, vive, a un appétit et a repris du poids.

Revue depuis à plusieurs reprises, l'enfant se développe normalement. Des examens de sang répétés ont donné :

29 juin :

Taux d'hémoglobine : 65 %.
Numération globulaire :

Hématies, 4.800.000;
Leucocytes, 15.000.

Formule hémoleucocytaire :

Polynucléés neutrophiles, 44 %;
Polynucléés éosinophiles, 1 %;
Mononucléaires, 7 %;
Lymphocytes, 47 %;
Erythroblastes, 1 %.

14 juillet :

Hémoglobine : 70 %;
Hématies, 5.080.000.

14 septembre :

Hémoglobine : 85 %;
Hématies, 3.900.000.

Cette observation présente les symptômes d'une anémie primaire du nouveau-né type Ecklin. Ictère d'aspect banal, masquant l'anémie : érythroblastose sanguine persistant anormalement au vingtième jour de la vie. Ceci n'étant expliqué ni par un syndrome hémorragique, ni par des signes infectieux, ni par l'hérédo-syphilis. Il manque seulement le caractère familial pour classer avec certitude l'affection. Mais Eliane n'est que la deuxième enfant des Cha..., le premier étant presque toujours normal en pareil cas.

La recherche du facteur Rhésus permettra de classer plus sûrement cette anémie dans le cadre de l'érythroblastose familiale.

Notons aussi, comme dans l'observation II, la lenteur de l'amélioration de la formule sanguine. Nous verrons qu'une seule transfusion, plus importante et faite avec un sang compatible, aurait amené une guérison plus rapide.

III

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

Nous ferons un rappel assez bref, puisque l'érythroblastose familiale du fœtus et du nouveau-né est maintenant bien connue en France grâce à de nombreux travaux et publications : Rautmann, von Giercke, Bernheim-Karrer, Lehndorff en Allemagne, Mme de Lange en Hollande, di Guglielmo en Italie, Abt, Diamond et ses collaborateurs, Parsons , Hawskley-Gittins aux U. S. A.; Cathala, Lamy, Péhu surtout, en France.

L'affection peut se manifester sous des tableaux cliniques bien différents :

— l'Anasarque;
— l'Ictère grave;
— l'Anémie idiopathique.

Nous envisagerons successivement chacun d'eux.

A. — Anasarque fœto-placentaire.

Historique. — Il a été décrit par Schridde en 1910, qui en rapporte trois observations complètes.

Puis Rautmann, en 1912, dégage la signification exacte de la cellule nucléée rencontrée dans le sang et les foyers hématopoïétiques viscéraux des petits malades : l'érythroblaste. Il établit la notion d'une affection autonome des globules rouges.

Von Giercke, en 1927, énonce l'idée d'une « relation directe » entre l'ictère grave et l'anasarque fœto-placentaire

à l'occasion de l'observation d'un cas familial : de deux enfants, l'un était atteint d'ictère grave, le second avait un anasarque.

Depuis, de nombreuses publications ont permis de confirmer cette parenté.

Clinique. — La plupart des enfants atteints de la maladie de Schridde naissent prématurément (7 mois). Quelques-uns sont vivants, le plus souvent il s'agit d'un fœtus mort et macéré ou d'un mort-né.

De toute façon, l'enfant ne survit que quelques heures, exceptionnellement quelques jours. Lacomme et Debray ont cependant publié une guérison.

Pendant la grossesse, on a signalé chez la mère un œdème des membres inférieurs, remontant parfois jusqu'à l'abdomen. Il ne semble pas que ces accidents soient plus fréquents que chez toute autre femme enceinte.

Par contre, on a constaté la fréquence de l'hydramnios (un tiers des cas). L'accouchement est difficile, étant donné la grosseur anormale du fœtus pour son âge, en particulier l'augmentation des diamètres de la tête. Les poids du fœtus et du placenta sont en effet de beaucoup supérieurs à la normale. Péhu cite en particulier le cas du quatrième enfant d'une famille, dont deux étaient déjà morts d'ictère grave. Il s'agissait d'un prématuré de 7 mois, pesant 3 kg. 250; le placenta pesait 1.600 grammes. Mme de Lange rapporte le cas d'un neuvième enfant, né à 7 mois 1/2, pesant 4 kg. 850, et Tscherne celui d'un enfant de 2 kg. 450 avec un placenta de 2 kg. 600.

L'aspect de l'enfant est caractéristique : il est pâle, blafard, quelquefois cyanosé. On note souvent sur ses téguments des suffusions sanguines et des pétéchies.

L'œdème est considérable, infiltrant les téguments, donnant à la face un aspect de pleine lune, déformant particulièrement le crâne et la région occipitale, moins accentué sur le reste du corps.

L'abdomen est distendu par l'ascite.

Examen anatomo-pathologique. — La peau est molle, pâteuse, prenant le godet ,épaisse (1 cm. 5 à 2 cm.). Les muscles sont pâles, infiltrés, friables; on les a comparés à de la chair de poisson.

Les cavités séreuses sont remplies par un épanchement en général abondant. L'ascite en particulier est importante : on trouve 600 à 1.000 grammes d'un liquide jaune. Il existe un hydrothorax, un hydropéricarde.

Le foie, ferme, jaune brun, vert ou rouge foncé, peut peser jusqu'à 200-300 grammes (le poids normal d'un foie de nouveau-né étant de l'ordre de 125 g.).

La rate elle aussi est hypertrophiée, pesant 25 à 45 grammes au lieu de 10 grammes environ.

Le cœur est volumineux, pâle, infiltré.

Les poumons sont souvent atélectasiés. On note fréquemment des ecchymoses pleurales.

Au point de vue sanguin, on note des anomalies importantes :

L'anémie est variable. Assez souvent peu intense, elle peut manquer complètement. Le nombre des hématies oscille, d'après Péhu, entre 3.500.000 et 5.000.000 par millimètre cube, avec un taux moyen d'hémoglobine de 80 %.

Les formes anormales, nucléées, de la série rouge, représentent 50 à 70 % des cellules nucléées. Ce sont presque uniquement des érythroblastes à tous les stades évolutifs, depuis l'érythroblaste basophile jusqu'au globule acidophile avec noyau en pycnose. On rencontre quelques mégaloblastes.

Les leucocytes sont nombreux. Von Giercke en trouve dans un cas 27.500 pour 5.125.000 hématies, avec de nombreuses formes immatures, ce qui lui fait employer le terme de leucoérythroblastose.

Les altérations microscopiques sont caractéristiques.

Foie. On constate un amincissement des travées hépatiques dont les cellules sont comprimées, déformées, souvent chargées de pigments biliaires et ferriques (hémosidérine).

Les canalicules biliaires sont encombrées d'amas biliaires.

Les cellules de Küppfer, augmentées de volume, sont, elles aussi, remplies de pigments ferriques.

Les vaisseaux sanguins du lobule hépatique, des espaces portes, sont dilatés.

On rencontre un peu partout, dans les travées, les espaces portes, des îlots hématopoïétiques contenant surtout des éléments de la série rouge de tous les âges, depuis les grandes cellules mononucléées à noyau volumineux avec chromatine en voilette, à protoplasma basophile, en passant par l'érythroblaste polychromatophile à noyau dont la chromatine est en rayon de roue, jusqu'au normoblaste à noyau homogène, ratatiné, à protoplasma acidophile; mais aussi des éléments de la série blanche à tous les stades de leur évolution.

Rate. Les follicules de Malpighi sont en nombre restreint, déformés, non reconnaissables. La pulpe rouge est abondante, riche en cellules. On retrouve des foyers hématopoïétiques nombreux, semblables à ceux que nous avons décrits dans le foie.

Les vaisseaux sanguins contiennent des éléments rouges arrivés à maturité, mais surtout des formes jeunes.

Rein. On rencontre également dans cet organe, qui à l'état normal ne joue aucun rôle dans l'hématopoïèse fœtale, des foyers hématopoïétiques entre la corticale et la médullaire.

Les tubes contournés contiennent des cylindres biliaires.

On ne constate aucun signe de néphrite.

On peut retrouver des signes de cette métaplasie myéloïde dans le parenchyme pulmonaire, les ganglions lymphatiques, le diaphragme, le pharynx, l'intestin grêle, le thymus, etc.

Placenta. Il présente une hyperplasie et une infiltration œdémateuse des villosités. L'axe conjonctivo-vasculaire est gonflé d'œdème. Les vaisseaux fœtaux sont élargis, contiennent en abondance des cellules nucléées. On rencontre fréquemment des hématomes intraplacentaires contenant eux aussi des formes rouges nucléées.

Certains auteurs ont vu dans l'hyperplasie des villosités placentaires la cause de la maladie. Ces villosités secrète-

raient une quantité anormale de folliculine, stimulant le lobe postérieur de l'hypophyse, qui est anti-diurétique. D'où œdème, augmentation du débit cardiaque. Le cœur ne suffisant plus à sa tâche, l'anasarque s'installe.

Si cette théorie peut à la rigueur expliquer l'anasarque, elle est insuffisante pour les autres éléments de la triade.

Moelle osseuse, prélevée par ponction sternale ou mieux par ponction tibiale. Elle est le siège d'une intense activité érythropoïétique. On y rencontre des cellules jeunes avec des figures de mitose, de caryocinèse et de pycnose. Les formes blanches sont rares.

Cerveau. Il est peu altéré. Son développement incomplet correspond à l'âge du fœtus. On ne note pas l'imprégnation biliaire, que nous retrouverons dans l'ictère nucléaire.

Squelette. Normal.

En résumé, on constate une persistance anormale des foyers hématopoïétiques extramédullaires du stade hépato-splénique de l'hématopoïèse chez le fœtus (qui se termine normalement au 7e mois de la vie intra-utérine). On trouve ces foyers dans certains organes qui ne jouent normalement aucun rôle dans l'hématopoïèse.

En même temps, il existe des signes nets d'hémolyse révélée par l'abondance des dépôts de pigments ferrugineux et biliaires dans ces mêmes organes.

B. — Ictère grave.

Historique. — En 1902, Kormin, le premier, individualisait nettement cette manifestation de l'ictère grave du nouveau-né.

La même année, Arkwright publiait l'histoire d'une famille de 15 enfants, dont 14 avaient eu la jaunisse et dont 9 en étaient morts.

Pfannenstiel, en 1908, fit une étude complète de la maladie, exposant l'évolution clinique, l'anatomie pathologique

de l'affection. Il insistait sur son caractère familial. Il pensait qu'il s'agissait d'une « malformation fonctionnelle » plutôt qu'anatomique, rendant l'enfant « inapte à la vie extra-utérine ». Il séparait l'ictère grave « habituel » des ictères infectieux décrits par Winckel.

Von Giercke, en 1921, faisait l'autopsie d'un enfant atteint d'ictère grave, et, retrouvant les anomalies sanguines et viscérales décrites par Rautmann dans l'anasarque fœto-placentaire, le classait dans le groupe des érythroblastoses.

En 1930, il établissait les liens étroits existant entre ictère grave et anasarque. Ceux-ci étaient affirmés également par Plaut en 1932, ceci grâce à des observations familiales dans lesquelles anasarque et ictère se succédaient.

Depuis, de nombreux travaux allemands, hollandais, anglais, américains, italiens, français, ont enrichi et précisé nos connaissances sur l'ictère grave.

Clinique. — Après une grossesse normale, sans incidents pathologiques notables, l'accouchement se fait à terme. L'enfant est de poids normal, bien conformé. Son aspect est normal. Le volume et le poids du placenta ne dépassent pas les chiffres habituels. On aura pu noter une teinte jaune du liquide amniotique et du vernix caseosa.

Rapidement, en quelques heures, apparaît l'ictère. Quelquefois même, il existe dès la naissance; mais le plus souvent il ne devient manifeste qu'au bout de plusieurs heures, parfois de quelques jours. Il est vite intense : peau, muqueuses, conjonctives, sont colorées.

Les selles sont normalement colorées ou pléiochromiques. Les urines sont foncées, contenant bilirubine et urobiline (ictère par rétention, ictère par hémolyse).

L'enfant est apyrétique. On note l'absence de signes infectieux. Le foie est gros, débordant de deux ou trois travers de doigt les fausses côtes. Il est lisse.

La rate est hypertrophiée de façon importante : son pôle inférieur débordant le rebord costal de trois ou quatre travers de doigt.

Il n'y a pas de circulation veineuse abdominale, pas d'ascite. L'examen des différents organes ne montre rien d'anormal. Le comportement de l'enfant est assez spécial : il est rapidement prostré, somnolent; son cri est faible, il tête mal.

Dans certains cas, apparaît un syndrome nerveux caractéristique de l'ictère nucléaire, avec convulsions en général peu intenses ou localisées, secousses des globes oculaires, hypertonie musculaire (raideur des muscles du dos, de la nuque). L'enfant présente des troubles de la déglutition, des troubles du rythme respiratoire.

Examen de sang. — Il révèle :

— Une *anémie importante* atteignant le plus souvent un taux d'hématies de 1.500.000 à 2.000.0000 par millimètre cube.

— *Une résistance globulaire* le plus souvent normale (dans une de nos observations, elle était diminuée).

— *Une érythroblastémie* variable, souvent importante. Alors que chez le nouveau-né normal on rencontre 1 à 3 érythroblastes pour 1.000 hématies, ce chiffre tombant à 0 trois ou quatre jours après la naissance, on en trouve ici 50.000, 100.000 par millimètre cube, quelquefois davantage.

Il s'agit d'éléments d'âge et d'aspect variables : érythroblastes basophiles, polychromatophiles, acidophiles.

Il existe quelquefois de rares mégaloblastes.

L'érythroblastémie peut manquer, l'érythroblastose étant uniquement viscérale, comme dans les cas publiés par Mme de Lange et P.-P. Lévy, Péhu, plus récemment par Arondel, Clément et Godlewski.

Les hématies sont de dimensions inégales (anisocytose) et irrégulières (poïkilocytose).

— Les *leucocytes* sont en nombre anormalement élevé : 16.000 à 20.000 par millimètre cube, avec formes immatures : myéloblastes, myélocytes en nombre excessif.

Il n'y a pas de modification des plaquettes sanguines.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Etude chimique du sang. — Bilirubinémie : elle est fortement augmentée. Les réactions de Hymans Van den Berg, directe et indirecte, sont positives (ictère par rétention, ictère par hémolyse).

Le fer et l'hématine du sang sont augmentés.

Moelle osseuse. — Son examen est intéressant et devrait être fait couramment. A défaut d'une ponction de moelle sternale, qui peut rester blanche chez le nouveau-né, la ponction de l'extrémité proximale du tibia peut être faite avec plus de succès.

Le myélogramme révélera, comme dans l'anasarque fœto-placentaire, l'intense activité érythropoïétique de la moelle et permettra de porter un diagnostic en cas de crypto-érythroblastose.

Il serait utile, dit Péhu, de répéter ces médullogrammes parallèlement aux hémogrammes, pour suivre l'évolution de l'affection.

L'*autopsie* montre la coloration jaune de nombreux viscères, et surtout des altérations hépatiques et spléniques analogues à celles de l'anasarque, avec persistance de foyers hématopoïétiques nombreux, en même temps que l'existence de dépôts biliaires et ferriques, ceux-ci en plus grande quantité que dans l'anasarque.

L'examen du système nerveux, enfin, sera particulièrement instructif en cas d'ictère grave accompagné de signes nerveux de kernictérins.

— *Macroscopiquement*, on notera une coloration jaune plus marquée de certaines régions du cerveau, telles que l'écorce cérébrale, plus accentuée au niveau de la corne d'Ammon, du corps de Luys, du pied de l'hippocampe, des noyaux des nerfs crâniens, surtout intense pour les noyaux gris centraux : putamen, noyau coudé, noyau lenticulaire.

Au niveau du cervelet, l'écorce est normale, les noyaux centraux sont ictériques. Dans le bulbe, les noyaux des nerfs sensitifs sont particulièrement foncés. Dans la moelle,

la coloration jaune atteint surtout les cornes antérieures.

— *Microscopiquement*, les cellules ganglionnaires sont inégalement atteintes : certaines sont pigmentées mais indemnes, d'autres ratatinées, repliées sur elles-mêmes; les autres enfin sont nécrosées, à protoplasma granuleux, à noyau pycnotique.

Dans les faisceaux nerveux, la myéline est fragmentée, en boules.

Evolution de l'ictère grave. — 1° Abandonnée à elle-même, l'affection évolue le plus souvent vers la mort. En deux ou trois jours, l'enfant s'affaiblit. La respiration devient courte, fréquente, superficielle; le pouls est rapide, filant. On constate, suivant les cas, une hypothermie ou une hyperthermie terminales.

Quelquefois des hémorragies apparaissent : purpura, omphalorragies, méléna, hématomes dure-mériens.

L'enfant meurt doucement en trois à cinq jours. Parfois l'état se maintient assez bon en apparence, une aggravation brusque précède la mort seulement de quelques heures. Parfois enfin l'enfant survit pendant deux ou trois semaines.

2° La mort n'est pas fatale, et il arrive que, traité ou non, l'enfant survive. Au bout de quelques jours, l'ictère disparaît, l'anémie s'améliore, la formule sanguine redevient normale, le foie et la rate diminuent de volume.

Mais quelques mois plus tard l'enfant présente un syndrome nerveux extra-pyramidal, reliquat de l'ictère nucléaire. On constate alors l'existence de troubles moteurs : l'enfant ne tient pas sa tête droite, il ne reste assis qu'au cours de la deuxième année. Il ne marche que très tardivement, parfois pas du tout. Les masses musculaires sont grêles. On note un état spastique des membres rappelant la maladie de Little, parfois d'ailleurs remplacé par une hypotonie.

Le développement somatique est insuffisant : le poids est très au-dessous de la normale.

La débilité intellectuelle est manifeste; l'arriération mentale importante.

On constate parfois des troubles oculaires tels que la cataracte zonulaire signalée par Hoffmann et Hausmann.

La vie de tels enfants est en général courte : une maladie intercurrente les emporte le plus souvent.

3° L'enfant peut enfin guérir sans séquelles, et, grâce aux traitements actuels, on peut espérer que cette éventualité deviendra la règle.

C. — Anémie idiopathique du nouveau-né.

Elle semblait une manifestation assez rare de la triade érythroblastique. Peut-être, en présence d'une telle anémie, pensait-on souvent à une anémie banale et ne la rattachait-on pas à sa véritable cause.

Historique. — Buchan et Comrie en ont publié 4 cas en 1904.

Finkelstein et Lichtenstein ont, quelques années plus tard, attiré l'attention sur elle.

Le premier, Ecklin, en 1919, l'a décrite de façon précise.

Depuis, de nombreux auteurs se sont intéressés à la question, en particulier Diamond et ses collaborateurs, Helen Macklay et O'Flynn Parsons. Péhu a inspiré les thèses de Grossetête (Lyon, 1935) et de Mlle Bourjade (Lyon, 1942).

Clinique. — La grossesse est normale; l'accouchement se fait à terme. L'enfant semble tout à fait normal à la naissance. Les premiers jours de sa vie, il est coloré. Il ne présente aucun signe pathologique. Parfois apparaît un ictère qui semble banal, physiologique, quoique d'apparition précoce; il masque alors l'anémie commençante. Puis il s'atténue, la peau prend une teinte cireuse.

Le foie est légèrement hypertrophié.

La rate est palpable.

On note parfois des œdèmes localisés, fugaces.

L'état général de l'enfant n'est pas altéré; il présente des périodes d'éveil et de sommeil normales. Appétit et cri sont normaux.

On ne trouve aucun autre signe pathologique que cette pâleur impressionnante, « pâleur de linge ».

Les urines et les selles sont normalement colorées.

L'examen du sang montrera :

— une anémie importante; le nombre d'hématies oscille autour de 2.000.000 par millimètre cube. Il peut tomber à 1.000.000 et au-dessous (416.000 dans un cas);

— un taux d'hémoglobine très bas, atteignant 40, 20 et même 10 % du chiffre normal;

— une érythroblastémie peu importante, autour de 1.000 à 2.000 éléments par millimètre cube, soit 10 à 20 % de cellules nucléées. On constate enfin une réticulocytose assez marquée, qui peut atteindre 20 à 25 % des hématies.

Pas de fragilité globulaire anormale.

La leucocytose est peu intense, de l'ordre de 10.000 à 20.000, avec quelquefois des formes jeunes.

Médullogramme. — Souvent la moelle osseuse est pâle, peu riche en cellules, l'activité érythropoïétique est réduite alors qu'elle est normalement intense chez le jeune enfant; rarement elle est en hyperactivité.

Evolution de la maladie. — Si l'enfant n'est pas traité, la pâleur peut encore s'accentuer, devenir extrême, et les auteurs emploient pour la caractériser les termes de pâleur de suaire, pâleur de marbre. Mais l'enfant boit bien, prend du poids. Peu à peu l'anémie s'atténue, les téguments se recolorent et la guérison survient lentement, en trois ou quatre mois.

Quelquefois cependant, l'évolution se fait vers la mort en quelques semaines.

Les *autopsies* sont naturellement rares. A part une pâleur généralisée des viscères, elles montrent l'existence de foyers hématopoïétiques aberrants.

IV

LIENS ENTRE LES TROIS AFFECTIONS

Il paraît de prime abord difficile de réunir des affections aussi variées dans leurs modalités cliniques; en fait, malgré des différences cliniques importantes, d'étroits liens les unissent. Ce sont :

1° leur caractère familial, non héréditaire;
2° l'alternance fréquente des trois affections dans une même lignée;
3° leur substratum anatomo-pathologique identique.

1° Leur caractère familial.

Les trois syndromes ont en effet un *caractère familial*, atteignant plusieurs enfants d'un couple. Ou bien la même manifestation, l'ictère par exemple, reparaît chez des enfants successifs, ou bien diverses affections alternent, parfois coexistent. On a publié à ce sujet des observations nombreuses et démonstratives.

Von Giercke, en 1930, rapporte une histoire d'anasarque du nouveau-né succédant à un ictère grave.

Plaut, en 1932, publie le cas d'une famille de quatre enfants dans laquelle le premier est normal, le deuxième est mort d'ictère grave, le troisième est atteint d'anasarque, le quatrième enfin meurt d'ictère grave avec hernictérus.

Mme de Lange, en 1932, rapporte l'histoire d'une famille de 12 enfants dont seul le premier était indemne. Les onze autres étaient morts d'anasarque fœto-placentaire ou d'ictère grave.

Ce même auteur cite en 1934, l'observation suivante : il y

eut d'abord trois grossesses normales; quatrième grossesse, avortement de quatre mois; cinquième enfant atteint d'anasarque; sixième mort-né à 6 mois 1/2; le septième naissait à 8 mois, avec un anasarque; le huitième était mort-né après cinq mois de grossesse, le neuvième naissait prématurément, mort; un anasarque fœto-placentaire causait la mort du dixième.

Quand une famille est atteinte, cette atteinte est donc caractérisée à la fois par une polymorbidité et une polymortalité.

Notons que le premier enfant, presque toujours, souvent le deuxième et le troisième, sont indemnes. C'est la maladie « des cadets ».

Absence de caractère héréditaire. On a cherché à retrouver un caractère héréditaire à l'érythroblastose familiale des nouveau-nés.

Spang, en 1932, découvre dans deux familles issues de frères, à la troisième génération, deux cas d'anasarque fœto-placentaire.

Macklin, en 1937, relate l'histoire d'un couple dont la descendance était durement touchée par l'érythroblastose familiale. Le père avait perdu un frère et deux sœurs d'ictère grave.

Enfin, Lacomme et Debray, en 1944, examinant la famille paternelle de l'enfant atteinte, retrouve des cas d'ictère grave dans la descendance des oncles et des tantes.

De même, on a constaté quelques anomalies sanguines chez les parents. Naegeli trouve chez un père une anémie à cellules falciformes, chez une mère un ictère hémolytique.

On a rencontré également chez un des géniteurs une anémie légère, avec anisocytose, anisochromie, diminution de la résistance globulaire. Dans notre observation III, on a découvert chez la mère une diminution de la résistance globulaire.

Mais ce ne sont là que de rares exceptions. Elles n'ont aucune signification précise, et, dans la grande majorité des cas, on ne retrouve rien chez les parents.

2° Alternance possible des trois affections dans une même lignée.

Certaines observations sont caractéristiques quant à la succession des différents syndromes dans une même famille. Ils se groupent le plus souvent de la manière suivante : anasarque-ictère, ictère-anémie. On rencontre plus rarement la succession ou la coexistence anasarque-anémie.

a) *Alternance d'ictère-anasarque.*

Observations. — Péhu, Trillat, Noël : une femme de 34 ans, sans antécédents pathologiques, met au monde successivement : un enfant qui présente une jaunisse et guérit; un deuxième enfant a également une jaunisse, dont il guérit; un troisième et un quatrième enfants meurent d'ictère grave; un cinquième naît mort et macéré au septième mois, avec des signes d'anasarque (la mère avait eu une grossesse compliquée d'hydramnios).

Mme de Lange publie le cas de deux jumeaux dont l'un était atteint d'anasarque, l'autre d'ictère grave.

Macklin et Lamont citent également l'observation de deux jumeaux dont l'un était ictérique et l'autre hydropique.

b) *Alternance ictère-anémie.* — Diamond et Blackfan publient l'histoire suivante : un premier enfant ictérique meurt le premier jour; un deuxième est normal; le troisième présente un ictère d'apparence banale le deuxième jour de sa vie, une pâleur intense le dixième jour, avec grosse rate, et meurt malgré deux transfusions.

Lelong et Lacomme signalent un cas de guérison d'anémie grave du nouveau-né avec érythroblastes. Il s'agissait du troisième enfant d'une famille dans laquelle le premier était bien portant et le deuxième mort d'ictère grave, après avoir présenté tous les signes d'une anémie grave du nouveau-né.

c) *Alternance anasarque-anémie.* — Diamond relate une histoire familiale dans laquelle il y eut sept enfants. Le pre-

mier était normal; une deuxième grossesse s'est terminée par un avortement à trois mois; le troisième enfant présentait un ictère grave et mourait anémique au vingtième jour; les quatrième et cinquième, atteints d'anasarque fœto-placentaire, étaient mort-nés; une sixième grossesse se terminait par un avortement à 3 mois; enfin le septième enfant était mort-né, atteint d'anasarque.

Pasachoff et Wilson ont rencontré deux cas d'anasarque, puis un cas d'anémie dans une même famille.

Lacomme et Debray ont signalé l'association d'anasarque fœto-placentaire et d'anémie chez un enfant ayant survécu. Voici la succession des faits : premier et deuxième enfants, normaux; troisième grossesse, avortement à cinq mois; quatrième grossesse, hydramnios, accouchement à 7 mois 1/2 d'une enfant pâle, œdématiée, pesant 2 kg. 080 (placenta 2 kg. 450). L'examen de sang montre une anémie avec 1.320.000 hématies, 312 érythroblastes par millimètre cube, soit 10 % de cellules nucléées. Les jours suivants, apparaît un ictère. Après transfusions sanguines, on note la disparition de l'œdème, l'atténuation de l'anémie, la disparition de l'ictère.

3° Substratum anatomo-pathologique identique.

L'érythroblastémie et l'érythroblastose viscérale semblent être le substratum de la maladie dont seules les manifestations cliniques seront différentes suivant l'époque à laquelle elle se manifeste. Mais nous avons vu qu'il existe des érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né sans érythroblastémie, parfois même sans érythroblastose hépatique et splénique; d'où la nécessité, pour rattacher les syndromes à leur véritable cause, de médullogrammes pratiqués dans chaque cas et répétés aussi souvent que des hémogrammes, qui montreront à un moment de l'évolution de la maladie une suractivité érythroblastique de la moelle osseuse, comme nous l'avons noté dans notre quatrième observation.

DIAGNOSTIC

A. — Diagnostic positif.

Le diagnostic positif se basera :

1° *Sur les caractères cliniques de chaque syndrome*

Pour l'anasarque fœto-placentaire : accouchement avant terme, au 7e mois, d'un enfant le plus souvent mort-né, parfois même mort et macéré, d'aspect caractéristique avec son œdème énorme, dominant à la tête; le placenta, lui aussi œdématié, pèse beaucoup plus qu'un placenta normal.

Pour l'ictère grave : apparition très précoce d'un ictère rapidement intense, avec gros foie, grosse rate, sans signes d'ictère par rétention, accompagné d'altération rapide de l'état général avec anorexie, somnolence, adynamie, parfois hémorragies, la mort survenant en quelques jours.

Pour l'anémie : pâleur, hépatosplénomégalie, évolution le plus souvent favorable.

2° *Sur les signes sanguins :* érythroblastémie importante à la naissance, se prolongeant bien au-delà des délais normaux chez un nouveau-né, réaction érythroblastique médullaire, présence de foyers hématopoïétiques dans le foie, la rate, etc.

3° *Enfin, sur le caractère familial* de la maladie, la succession dans une même fratie des trois syndromes : anasarque, ictère, anémie, alternant avec des avortements sans caractères particuliers mais que l'on rattacherait à leur vraie cause

en pratiquant à leur propos des examens anatomo-pathologiques complets.

Notons encore que les premiers enfants sont le plus souvent indemnes.

B. — Diagnostic différentiel.

1° En présence d'une histoire familiale dans laquelle se succèdent les avortements, les accouchements prématurés d'enfants morts-nés, les ictères avec hépato-splénomégalie, on pense à la *syphilis*.

Si l'on examine de près les observations, on constatera des caractères différenciels importants :

a) Dans la syphilis les avortements les plus précoces surviennent lors des premières grossesses; à mesure que celles-ci se répètent, elles se prolongent jusqu'au terme normal.

En cas d'érythroblastose familiale, nous avons vu que les premiers enfants, nés à terme, sont indemnes; les accidents surviennent seulement après plusieurs grossesses.

b) Dans la syphilis, on ne retrouvera qu'exceptionnellement, à des grossesses successives, les tableaux cliniques rigoureusement superposables que présentent en se succédant plusieurs ictères graves ou anasarques.

c) En cas de syphilis, en outre, on aura bien des signes cliniques et hématologiques analogues parfois à ceux de l'érythroblastose familiale, mais d'autres manifestations spécifiques coexisteront, telles que : pemphigus palmo-plantaire, coryza, lésions viscérales multiples, ostéochondrite.

Chez les parents, on pourra retrouver des antécédents ou des stigmates de spécificité.

Les réactions sérologiques pratiquées chez les parents et l'enfant pourront confirmer le diagnostic.

A l'autopsie, on pourra retrouver des spirochètes dans les organes atteints, en particulier dans le foie.

2° *En présence d'une des manifestations cliniques* de l'érythroblastose familiale du nouveau-né, il faudra éliminer :

a) *En cas d'anasarque :*

α. *Les anasarques de cause mécanique*, bien rarement rencontrés; anasarques de cause circulatoire : oblitération, rétrécissement du trou de Botal, compression vasculaire intra-abdominale, absence de canal thoracique.

Anasarque dû à des lésions placentaires : les lésions du placenta ne provoquent qu'exceptionnellement l'œdème du fœtus.

Anasarque survenant chez des jumeaux entre lesquels existent des anastomoses vasculaires établissant une circulation commune. Il y aura œdème et hydramnios du transfusé, s'il s'agit d'un « transfusé veineux passif ».

β. *Les anasarques de cause toxique ou infectieuse*. Seraient en cause : la néphrite aiguë congénitale, les hépatites, la péritonite fœtale.

Parmi les œdèmes de cause toxique, citons les œdèmes par lésions non inflammatoires du foie, des reins, des surrénales.

b) *En cas d'ictère grave :* Nous rappellerons ici les travaux de l'école bordelaise avec Moussous, Leuret, Rocaz, qui ont contribué à individualiser l'ictère grave familial.

Nous éliminerons toutes les causes d'ictère secondaire du nouveau-né :

α. *Les ictères infectieux graves*, par infection ombilicale : le proteus, le perfringens, le streptocoque, sont le plus souvent en cause. Ces ictères ont un début brusque avec diarrhée, vomissements. Les signes infectieux dominent la scène. L'enfant se déshydrate rapidement, présente des hémorragies multiples et meurt en deux ou trois jours.

β. *Les ictères infectieux bénins*, souvent d'origine intestinale, dans lesquels la guérison est de règle.

γ. *L'ictère cirrhotique*, très rare à cet âge, dont l'évolution clinique est toute différente. En cas d'ictère nucléaire, il faudra éliminer la maladie de Wilson, dégénérescence hépato-lenticulaire progressive, qui débute dans l'enfance, dont l'évolution est lente. L'autopsie révélera des lésions de cirrhose hépatique absentes en cas d'ictère grave familial.

δ. *L'ictère syphilitique*, qui présente un tableau clinique analogue à l'ictère grave, mais auquel sont associés d'autres signes de spécificité.

ε. *L'ictère par anomalies congénitales des voies biliaires extra-hépatiques*. C'est un ictère par rétention qui apparaît quelques heures après la naissance, s'accroissant ensuite progressivement, l'enfant prenant à la fin une teinte olivâtre. Le méconium est gris, puis les selles sont décolorées. Les urines contiennent des pigments biliaires. Des troubles digestifs, des hémorragies apparaissent. L'enfant meurt en quinze jours, trois semaines, quelquefois plus, après avoir présenté parfois des périodes de rémission apparente.

ζ. *L'ictère physiologique*, enfin, qui est d'apparition plus tardive que l'ictère grave, ne s'accompagne d'aucun signe pathologique et disparaît en huit à dix jours.

c) *En cas d'anémie grave du nouveau-né :*

α. On éliminera facilement :

— *les anémies secondaires*, anémies par spoliation sanguine : hémorragies du cordon, hémorragies digestives, etc.; anémies infectieuses par septicémie, pyohémie, mais surtout :

— l'*anémie du paludisme congénital*, dans laquelle on retrouve la pâleur, la grosse rate, les crises paludéennes typiques; surtout à l'examen du sang, outre l'anémie, on constatera la présence du parasite;

— l'*anémie de la syphilis congénitale*, dont on fera le diagnostic grâce aux autres signes de spécificité, aux antécédents familiaux, aux recherches sérologiques.

Quant aux *anémies secondaires aux maladies de la mère :* anémie banale, anémie biermérienne, leucémies, elles semblent bien ne pas exister. Van Creveld, Heybrock, Parsans, croient par contre à l'anémie du nouveau-né, conséquence d'une alimentation insuffisante et mal équilibrée de la mère.

β. On différenciera aussi avec Lelong et Joseph l'*anémie aiguë curable du nouveau-né*, caractérisée par l'absence d'an-

técédents familiaux pathologiques, en particulier l'absence d'anasarque ou d'ictère aux grossesses antérieures, par un « intervalle libre » de quelques jours, pendant lequel l'enfant semble parfaitement normal, par la pâleur subite vers le huitième jour et l'absence de signes généraux. L'anémie est intense : 1.500.000 hématies. La guérison survient en trois ou quatre semaines après administration de fer et d'extraits hépatiques.

3° Une fois l'hémogramme pratiqué, il faudra éliminer les *autres érythroblastoses.*

a) *Erythroblastoses non familiales :*

α. *Syndrome de von Jacksch-Luzet*, qui apparaît beaucoup plus tard dans l'enfance, revêt un caractère pseudo-leucémique, ressort d'étiologies diverses : tuberculose, syphilis, etc.

β. *Myélose érythrémique aiguë de di Guglielmo*, qui se manifeste indifféremment à tous les âges, dans laquelle on ne retrouve jamais d'ictère. La formule sanguine révèle l'existence d'un hiatus érythrémique.

b) *Erythroblastoses ou para-érythroblastoses familiales.*

α. *Maladie de Cooley* ou anémie méditerranéenne. Elle se manifeste plus tardivement, chez des enfants plus âgés; les signes cliniques sont différents de ceux de l'érythroblastose fœtale : les enfants présentent un facies mongoloïde, des altérations osseuses (ostéoporose) caractéristiques surtout à la radiographie. Cony rencontre les aspects typiques, en particulier au niveau des os du crâne, l'aspect en « poils de brosse ». Il s'agit d'une maladie héréditaire, raciale.

β. *Maladie marmoréenne*, elle aussi d'apparition beaucoup plus tardive, dans laquelle la densité osseuse est au contraire augmentée.

γ. *Leucémies congénitales familiales*, à caractères cliniques différents, avec hémorragies cutanées ou muqueuses : ecchymoses, pétichies, leucémies. La formule sanguine révèle, asso-

ciée à l'érythroblastose, une leucocytose de 100.000 à 150.000 avec les formes immatures caractéristiques.

Enfin :

δ. *Ictère hémolytique congénital*, qui se manifeste rarement à la naissance. A l'examen du sang, on constate la rareté des érythroblastes et les anomalies globulaires typiques représentées par microcytose et sphérocytose. La résistance globulaire est diminuée. L'évolution de l'affection est essentiellement chronique.

ε. *Anémie à cellules falciformes* : n'est rencontrée que dans la race noire.

VI

PRONOSTIC

Fatal de toutes manières en cas d'anasarque, à peu près fatal en cas d'ictère grave, il restait très réservé en cas d'anémie grave du nouveau-né, avant que l'on ait songé à faire des transfusions sanguines. Les transfusions précoces et répétées ont amélioré nettement le pronostic, mais trop d'enfants mouraient encore avant la découverte du facteur Rhésus.

Que devait-on dire à un couple dont la descendance était atteinte ? Il fallait évidemment les avertir des déceptions et des chagrins qui les attendaient. Mais comme il pouvait naître des enfants sains, on ne devait pas leur interdire tout espoir.

VII

ESSAIS PATHOGENIQUES ANCIENS. LEUR INSUFFISANCE

Comment expliquer cette érythroblastémie et cette érythroblastose viscérale, ses différentes manifestations cliniques, son caractère familial, fatal dans la descendance d'un couple?

1° De nombreuses hypothèses ont été successivement envisagées.

En 1922, Ivar et Thorling pensaient à la possibilité d'*une origine infectieuse* de l'ictère grave et conseillaient de pratiquer une asepsie rigoureuse au moment de l'accouchement.

Mais, quelques années plus tard, Hoffmann et Hausmann constataient l'impuissance de ces mesures à prévenir l'ictère grave. Les hémocultures pratiquées étaient d'ailleurs toujours négatives.

Mme de Lange et Bernheim-Karrer soutenaient que la cause de la maladie était une *intoxication gravidique*. Ils citaient à l'appui de leur thèse les troubles présentés par la mère pendant la grossesse : œdème des membres inférieurs, albuminurie des derniers mois (celle-ci a été également rapportée dans une observation publiée par MM. Andérodias, Dupérié, Mahon), rarement néphrite caractérisée, signes d'insuffisance hépatique.

Mais, d'une part, on constate fréquemment des albuminuries de la grossesse, des insuffisances hépatiques chez les mères d'enfants normaux; d'autre part, dans la majorité des cas d'ictère grave, les mères des enfants atteints n'avaient présenté aucun de ces troubles pendant la grossesse.

Tscherne pensait que l'anasarque fœto-placentaire était dû

à un hyperfonctionnement primitif des villosités placentaires. Elles sont en effet œdémateuses, riches en cellules et sécréteraient de la folliculine en quantité anormale. Cette hyperfolliculine amènerait une anémie et une érythropoïèse réactionnelle.

Mais cette hypothèse ne vaut qu'en cas d'hydrops fœtalis. Il resterait aussi à expliquer pourquoi il y a hyperplasie et hyperfonctionnement des villosités placentaires.

Il ne saurait être question d'incriminer la *syphilis*. On ne la retrouve jamais en cas d'érythroblastose familiale typique. Les réactions sérologiques pratiquées chez les parents et les enfants sont toujours négatives. Le traitement spécifique fait à la mère se révèle inefficace. Cathala publiait à ce sujet une observation typique :

Des parents jeunes, bien portants, ont d'abord deux enfants normaux; les troisième et quatrième enfants meurent en quelques jours d'ictère grave. Malgré l'absence d'antécédents, de stigmates de syphilis chez les parents, et bien que les réactions sérologiques aient été négatives, ainsi que la recherche du tréponème dans le foie et la rate des enfants morts, on fait un traitement antisyphilitique à la mère. Celle-ci, de nouveau enceinte, avorte au deuxième mois de sa cinquième grossesse. Le traitement est alors cessé. Par la suite, une nouvelle grossesse est menée à terme, qui se termine par la naissance d'un enfant normal.

Le traitement appliqué chez l'enfant non seulement est inefficace, mais il peut être dangereux de donner de l'arsenic à un nourrisson qui présente déjà une hémopathie.

2° Deux tendances se sont affirmées :

— ou bien on considérait que l'érythroblastose était le phénomène primitif, le primum movens de l'affection;

— ou bien on admettait qu'elle était secondaire à un processus hémolytique : exagération du processus hémolytique physiologique de la naissance par transmission de la mère à l'enfant d'une certaine fragilité globulaire, ou l'absence dans

le sang du nouveau-né de substances antihémolysantes existant à l'état normal.

Première théorie. — L'érythroblastose est le phénomène primordial d'où découleraient les autres troubles : anasarque, mort du fœtus, ictère, anémie du nouveau-né.

C'est Rautmann qui, le premier, refuse de voir dans l'érythroblastose un phénomène réparateur. Pour lui, l'érythroblaste n'est pas un érythrocyte immature, mais normal; il s'agit bien d'une cellule pathologique.

L'école italienne, avec di Guglielmo, est du même avis. Il s'agit « d'une myélose à évolution subaiguë, qui consiste en une érythroblastose (ou érythroblastémie) avec hyperplasie et anaplasie du tissu érythropoïétique... Le processus ne porte pas la marque d'une activité réparatrice. C'est une maladie sanguine primaire idiopathique ».

En France, Tzanck, Péhu, soutenaient l'idée d'une anomalie germinale, d'une génodystrophie atteignant l'érythropoïèse. Il s'agirait d'un retard simple dans l'évolution de l'hématopoïèse, qui resterait au stade hépato-splénique. A la naissance, les hématies nucléées, non adaptées à la vie extra-utérine, à l'atmosphère riche en oxygène, seraient détruites en masse, d'où anémie et ictère.

Ou bien l'érythropoïèse serait anormale, pathologique dès l'origine. Il s'agirait d'une déviation primitive de celle-ci, qui donnerait des hématies pathologiques, par conséquent non viables.

C'est à cette seconde hypothèse que se ralliaient des auteurs américains comme Macklin. Se basant sur le caractère familial de l'affection, ils admettaient sa transmission héréditaire, due à une mutation dans le protoplasma des cellules germinales, les trois variétés de la triade étant conditionnées par des mutations allélomorphiques du gène normal de l'érythropoïèse.

Péhu, plus prudent, concluait seulement à une anomalie cyclo-évolutive de l'hématie, de cause inconnue. Constatant

l'existence d'ictère sans érythroblastémie ni érythroblastose viscérale, il pensait que l'érythroblastose était plutôt « un témoin » qu'une cause de l'affection.

Deuxième théorie. — A l'opposé de cette hypothèse, Cathala, Lelong, en France; Parsons, Hawskley, Gittins, en Amérique, pensaient que l'érythroblastose était secondaire.

Pour Cathala, Lelong, l'érythroblastose était un processus régénératif, secondaire à la crise hémolytique de la naissance, « celle-ci prenant alors une ampleur, une brusquerie inaccoutumées et mettant en jeu momentanément les jours de l'enfant ».

En faveur de cette pathogénie, ils pouvaient citer les cas d'anémie du nouveau-né, en particulier ceux dans lesquels l'érythroblastémie, absente les premiers jours, n'apparaît que plus tard (Mannheimer).

Mlle Garnier, dans sa thèse, essayait de montrer qu'entre la crise érythrolytique normale de la naissance et l'anémie du nouveau-né il n'y avait qu'une question de degré. On retrouvait suivant l'intensité du processus : la crise érythrolytique typique normale, une forme inapparente de l'anémie, l'anémie typique, enfin l'ictère. Il ne s'agirait que d'un « dérèglement du mécanisme physiologique destiné à débarrasser l'organisme de l'excès d'hématies. Le mécanisme dépasse la mesure ».

Il reste à admettre, sans l'expliquer, un terrain particulier permettant ce dérèglement.

Pour Parsons, Hawskley, Gittins, il s'agissait aussi d'un processus hémolysant, provoquant une anémie et une érythroblastose réactionnelle. Mais quel serait ce facteur hémolysant ? Ils concluaient avec Hampson à l'insuffisance de production d'un facteur antihémolytique qui limite l'hémolyse normale chez le fœtus et le nouveau-né.

Ces deux thèses opposées : érythroblastose primitive, érythroblastose réactionnelle secondaire à une hémolyse, présentaient chacune leur intérêt, mais n'étaient pas entièrement satisfaisantes.

La théorie germinale était séduisante, mais il ne s'agissait que d'une hypothèse non vérifiée. Elle expliquait les trois types cliniques de la maladie. Pour l'anasarque, il fallait faire appel à un trouble du métabolisme de l'eau secondaire à l'insuffisance hépatique; Javert a constaté une hypoprotidémie importante dans ces cas, elle pourrait être à l'origine des œdèmes (œdèmes par insuffisance hépatique).

Elle expliquait : les altérations viscérales, le caractère familial de la maladie, sa gravité.

Mais pourquoi y avait-il parfois ictère grave sans érythroblastémie ni érythroblastose viscérale (cas de de Lange, Montlaur et P.-P. Lévy, Péhu, Arondel, Godlewski) ? L'érythroblastose apparaissait alors être un symptôme contingent plutôt qu'une cause de la maladie. Il est vrai que l'on pouvait alors parler de « crypto-érythroblastose ».

Comment un traitement aussi simple qu'une transfusion pouvait-il si rapidement venir à bout d'un trouble aussi profond qu'une dysgenèse sanguine ?

Comment expliquer que les premiers enfants soient toujours indemnes ?

La théorie hémolytique présentait elle aussi un réel intérêt.

Mais pourquoi le processus hémolytique prenait-il cette ampleur inaccoutumée, alors que la plupart du temps chez ces enfants la résistance globulaire était normale ? L'idée de l'insuffisance du facteur anti-hémolytique aurait demandé confirmation.

Il existe des cas avec érythroblastose sans anémie notable.

La théorie hémolytique pourrait être satisfaisante en cas d'ictère ou d'anémie, mais en présence de l'anasarque, il fallait faire intervenir des hypothèses accessoires (lésion des hématies et des parois vasculaires par une toxine d'origine maternelle).

Comment expliquer enfin le caractère familial de la maladie ?

VIII

ESSAIS THERAPEUTIQUES

Puisque la pathogénie restait obscure, la thérapeutique de l'érythroblastose familiale du nouveau-né était surtout symptomatique.

On avait pris des précautions d'asepsie rigoureuses, mis les mères au régime lacto-végétarien destiné à supprimer le facteur toxique, essayé le traitement anti-syphilitique.

Depuis une vingtaine d'années, on appliquait une thérapeutique anti-anémique chez l'enfant : extraits hépatiques, injections de sérum ou de sang.

Traitement prophylactique. — Il faut d'abord avertir les parents dont un ou plusieurs enfants ont été atteints des risques qu'ils courent, et déconseiller de nouvelles grossesses. Il ne saurait évidemment être question de stériliser la mère, comme cela a été proposé.

Bernheim-Karrer a pensé qu'à la phase hépato-splénique de l'hématopoïèse, on pouvait agir sur le fœtus en injectant des extraits hépatiques à la mère. Il ne semble pas que les résultats aient été très encourageants. Cependant, Péhu citait quatre femmes traitées, avec trois succès. Il conseillait l'administration, dès le deuxième mois de la grossesse, d'extraits hépatiques à des doses quotidiennes correspondant à un minimum de 500 grammes de foie frais; ceci jusqu'au sixième mois. On cessait alors un mois si tout allait bien, puis on reprenait jusqu'au terme.

On pourra donner en plus : fer, vitamine C, vitamine K.

Traitement curatif. — Il consistait en transfusions sanguines. Il faut faire un traitement précoce. Examiner le sang

de l'enfant dès sa naissance, faire des transfusions sanguines, les injections intramusculaires ou sous-cutanées du sang n'étant que des adjuvants.

Pour les transfusions, suivant les auteurs, on recommande la veine du pli du coude, la veine saphène, le sinus longitudinal supérieur. A leur défaut, il semble que l'on pourrait utiliser plus fréquemment la voie transmédullaire préconisée par Nasso, puis par Gimson. Ces auteurs choisissent l'épiphyse fémorale à deux ou trois centimètres de l'extrémité distale de l'os, ou la partie supérieure du plateau tibial. Ils emploient une aiguille longue de 3 centimètres, du calibre de 1 millimètre, traversent la corticale et injectent le sang lentement : 1 cm^3 par minute environ. On injecte chaque fois 30 cm^3 de sang par kilo de poids, dose qui permet d'espacer les transfusions.

Il faut répéter les transfusions et se guider sur l'état général, le cri, les mouvements de l'enfant, la température, et surtout la formule sanguine.

Quant à la qualité du sang, on l'injectait pur ou citraté en choisissant un donneur universel.

« Tout se passe, dit Péhu, comme si l'arrivée d'un sang étranger emprunté à un adulte renfermant certaines substances non encore déterminées, permettent de réaliser la maturation du globule rouge, c'est-à-dire cette expulsion nucléaire qui lui confère ses fonctions normales de fixateur et de vecteur d'oxygène. »

IX

LE FACTEUR RHESUS

La découverte de ce nouvel agglutinogène a semblé pouvoir éclairer les problèmes posés par l'érythroblastose familiale du fœtus et du nouveau-né. Les nombreuses recherches faites dans ce sens ont confirmé l'hypothèse de l'érythroblastose secondaire à un processus hémolytique dû au facteur Rh.

A. — Historique.

En 1940, Landsteiner et Wiener injectaient des hématies de singes Macaques Rhésus à des lapins. Le sérum des lapins ainsi préparés, mis en présence d'hématies de singe, les agglutinait.

Ce même sérum agglutinait également dans 85 % des cas les hématies humaines, alors qu'il n'avait aucune action dans 15 % des cas. Landsteiner et Wiener concluaient à la présence, dans les hématies de Macaque Rhésus et dans 85 % des hématies humaines, d'une propriété agglutinogène encore inconnue, et l'ont appelée facteur Rhésus.

L'introduction d'hématies Rhésus positives dans la circulation de lapins ou de sujets ne possédant pas le facteur Rhésus (15 % de la population) provoquait la formation d'anticorps : agglutinies anti-Rhésus dans le sérum de ces donneurs.

La même année, Paul Moureau, en Belgique, observant un choc transfusionnel mortel, l'attribuait à un hémolyso-agglutinogène nouveau qu'il appelait X. En 1943, immunisant des cobayes par des hématies de Rhésus, il montrait l'identité du facteur Rhésus et de l'agglutinogène X.

B. — Comment il explique l'érythroblastose familiale du nouveau-né.

En 1941, Lévine, Burnham, Katzin, à propos des accidents transfusionnels intragroupes chez les femmes récemment accouchées, suggéraient l'idée que l'immunisation de ces mères à un antigène fœtal (antigène contenu également dans le sang du donneur) pouvait expliquer la fréquence de ces accidents. Le sang de ces femmes contenait en effet une agglutinine atypique.

Ils signalaient que ces mêmes femmes mettaient souvent au monde des enfants atteints d'érythroblastose. L'érythroblastose du fœtus et du nouveau-né serait alors due au passage dans la circulation fœtale des agglutinines maternelles, qui détruiraient les érythrocytes fœtaux.

Ces auteurs établirent que la majorité des agglutinines atypiques rencontrées chez ces femmes donnent des réactions identiques à celles des sérums anti-Rhésus.

Le facteur Rhésus serait donc à l'origine des érythroblastoses familiales du fœtus et du nouveau-né et l'on pourrait admettre que les choses se passent de la manière suivante :

Il s'agirait d'un couple dont le mari est Rhésus positif (ses hématies supportent le facteur Rh) et dont la femme est Rhésus négatif. Le facteur Rh est transmis par le père à l'enfant. Pendant la grossesse se produisent des échanges sanguins entre la mère et l'enfant. Il y a alors immunisation de la mère Rh — contre l'agglutinogène globulaire fœtal. Les agglutinines fabriquées passant avec le sérum maternel dans la circulation du fœtus provoquent l'agglutination et la lyse de ses hématies; d'où anémie hémolytique, accompagnée d'ictère si le processus est assez intense. Pour lutter contre cette anémie, la moelle entre en hyperactivité, les foyers érythroblastiques extramédullaires continuent à fonctionner ou réapparaissent, et parfois se constituent des foyers aberrants. Des éléments immatures passent dans le courant sanguin.

Ces hypothèses sont confirmées par des faits actuellement nombreux et probants.

1° *Fréquence des mères Rh — dans les fratries atteintes.* — En 1941, Lévine, Burnham, Katzin et Vogel constatèrent que, dans une population normale, on rencontre environ 15 % de sujets Rh négatifs.

Une recherche du facteur Rh chez 153 femmes dont les enfants étaient atteints d'érythroblastose familiale a montré que 141 d'entre elles, donc 90 %, étaient Rh —.

En 1942, Boorman, Dodd et Mollison à leur tour confirmaient ces données. Alors que la recherche de l'antigène Rh chez 1.610 sujets pris au hasard donnait 85,15 % Rh + et 14,85 % Rh —; examinant le sang de 48 mères d'enfants atteints, ils trouvaient que 46 d'entre elles, soit 94 %, étaient Rh —.

Les pères, eux, sont Rh + dans l'immense majorité des cas, les enfants Rh +.

Citons l'observation démonstrative rapportée par Kariher d'une famille où naquirent deux jumeaux : l'un était sain, l'autre mourait d'ictère grave à la 38e heure. On rechercha le facteur Rh dans le sang des parents et des enfants; le père se révéla Rh +, la mère Rh —, l'enfant sain également Rh —, tandis que l'enfant atteint était Rh +. Le sérum de la mère contenait des agglutinines anti-Rh.

2° *Existence d'agglutinines anti-Rh dans le sérum des mères*, ceci dans la grande majorité des cas.

Boorman et ses collaborateurs les retrouvent dans 44 cas sur 46. Race, Taylor, Cappel, Mac Farlaie, dans 36 cas sur 50.

Bruynhocke, Hoët, de Somer en Belgique, les retrouvent chez cinq femmes enceintes ou récemment accouchées.

Il faut noter que le taux de ces agglutinines maternelles, maximum au huitième jour après la naissance, baisse assez rapidement quand le facteur antigénique a disparu. Elles disparaissent en six mois environ d'après de Somer, Bruynhocke, au bout d'un an et plus pour les auteurs anglo-saxons.

3° On devrait théoriquement retrouver ces agglutinines dans le sang du nouveau-né si elles sont à l'origine de l'affection. Il est rare en pratique que l'on puisse les mettre en évidence. Boormann a pu cependant les retrouver chez deux jumeaux. Ceci s'expliquerait par leur taux assez faible dans le sang de l'enfant, et surtout par le fait qu'elles seraient absorbées par ses hématies Rh +.

L'érythroblastose du fœtus et du nouveau-né est donc bien, comme le soutenaient les défenseurs de la théorie hémolytique, une érythroblastose réactionnelle, secondaire à un processus d'agglutination et d'hémolyse des hématies de l'enfant par des anticorps fabriqués par la mère. L'érythroblastose n'est plus le phénomène primitif, primordial, elle n'est que le témoin d'un processus hémolytique dû ici au facteur Rh. Il semble donc juste, avec les auteurs anglo-saxons, d'adopter pour nommer ce groupe d'affections le terme de : « maladie hémolytique familiale du fœtus et du nouveau-né ».

Ces faits permettent d'expliquer certains points restés encore obscurs.

a) Le caractère familial de la maladie, qui atteint la descendance d'un couple : il s'agit d'une sorte d'incompatibilité entre le sang du père et celui de la mère; le grand nombre des enfants atteints dans une famille donnée, le facteur Rh étant transmis héréditairement comme un facteur mendélien dominant.

b) La rareté de cette affection dans certains pays : les Chinois sont Rh + dans presque 100 % des cas.

c) Le fait que, dans une famille, les deux, quelquefois les trois premiers enfants sont indemnes : il faudrait un certain temps, des stimulations répétées, pour que les agglutinines de la mère deviennent assez puissantes pour provoquer des troubles importants. On voit souvent par exemple le premier enfant indemne, le second atteint d'ictère bénin, dit physiologique, le troisième présente un ictère grave.

d) La succession, à des grossesses différentes, d'avortements plus ou moins précoces, d'anasarque fœto-placentaire, d'ictère grave, d'anémie, dépendrait du taux dans le sang de la mère de la puissance des agglutinines anti-Rh.

c) Les formes sans érythroblastémie, sans érythroblastose viscérale, seraient dues aux faits suivants : dans le premier cas, seules les formes mûres passent dans la circulation; dans le second cas, l'évolution de l'hématopoïèse du fœtus s'est faite normalement, les centres érythroblastiques extra-médullaires ont cessé de fonctionner; la moelle osseuse, intensément active, essaie de suffire seule à sa tâche. Quelquefois enfin son activité est seulement celle rencontrée chez un enfant normal.

f) Dans les érythroblastoses sans anémie, l'activité érythropoïétique est suffisante pour réparer les pertes causées par la destruction des hématies.

g) L'érythroblastose secondaire à un processus hémolytique permet de comprendre enfin qu'à côté des cas graves, souvent mortels s'ils ne sont pas traités précocement, il y ait des guérisons spontanées; dans ces cas, l'activité hématopoïétique a été suffisante pour permettre la survie de l'enfant jusqu'à la disparition des agglutinines maternelles. On comprend alors qu'il suffise d'une ou deux transfusions pour permettre à l'enfant de traverser cette période difficile, et qu'il n'y ait plus ensuite aucun trouble sanguin persistant : il ne s'agit que d'un épisode.

Mais certaines inconnues persistent :

a) Comment se fait-il que ces accidents ne soient dus qu'au facteur Rh et non aux autres facteurs agglutinogènes A, B, AB, M, N, P ? Pour ces derniers, la chose est assez simple, puisqu'ils ne provoquent qu'exceptionnellement chez l'homme la formation d'agglutinines homologues. Pour les autres, Wiener suggère l'explication suivante : le facteur Rh se retrouve seulement dans les hématies, tandis que les agglu-

tinogènes A et B existent également dans tous les liquides du corps (en particulier la salive), protégeant éventuellement les érythrocytes en neutralisant alors les agglutinines correspondantes. Chez les enfants des groupes A, B, AB, dont les humeurs ne contiennent pas de substances spécifiques de groupe (les non-sécréteurs de Schiff), la présence d'agglutinines anti A ou anti B dans le sérum de la mère causera l'apparition d'une des manifestations de la triade érythroblastique.

Ainsi seraient expliqués les cas d'érythroblastose chez un enfant Rh + dont le père et la mère sont également Rh +. Il en était ainsi dans quatre cas rapportés par Boorman et ses collaborateurs : la mère était du groupe O, l'enfant du groupe A. On retrouvait dans ces cas dans le sang de la mère les agglutinines anti-A ou anti-B.

Taylor, de son côté, rapporte une observation dans laquelle la mère était A_2 B Rh —, le père et l'enfant A_1 Rh +. Dans le sang de la mère, on retrouvait les agglutinines anti-Rh et α_1.

Dans quelques familles enfin, atteintes d'érythroblastose et dans laquelle la mère est Rh positif, on note une proportion élevée de pères Rh —. On a découvert chez ces pères un autre agglutinogène Hr, qui provoque chez la mère, dont l'enfant est lui aussi Hr positif, la formation d'agglutinines anti-Hr causes de la maladie. Cet agglutinogène détruisait toutes les hématines Rh — et certaines hématies Rh +. Race et Taylor ont rapporté, en 1943, trois observations de ce type. Javert, de son côté, a publié une histoire d'érythroblastose familiale typique : la première grossesse se terminait par la naissance d'un enfant normal; à la deuxième, naissait un enfant mort d'ictère grave; la troisième était interrompue par l'avortement d'un fœtus macéré; la quatrième se terminait également par un avortement : l'érythroblastose fut vérifiée à l'examen anatomo-pathologique. Le père était Rh —, la mère et le premier enfant Rh +. On retrouvait chez le père l'agglutinogène Hr.

A l'origine de l'érythroblastose familiale, il faut donc faire intervenir en premier lieu le facteur Rh : la preuve en est faite dans 92 % des cas. Mais, pour le reste, il semble bien que le rôle d'un agglutinogène banal, quelquefois enfin de l'agglutinogène Hr, soit prouvé.

b) Une autre difficulté surgit si l'on admet l'intervention du facteur Rh dans l'érythroblastose familiale du nouveau-né : c'est la discordance entre la fréquence des naissances dans des familles où le père est Rh +, la mère Rh —, soit 10 % des cas environ, et la rareté de la maladie hémolytique qui ne survient que dans une grossesse sur 400.

A quoi faut-il attribuer ce fait ? Il est généralement admis que les hématies ne traversent pas normalement la barrière placentaire : dans ce cas, l'antigène fœtal ne pourrait pénétrer dans l'organisme maternel. Dans certains cas seulement, pour une raison inconnue, le placenta serait perméable aux hématies fœtales, qui, passant alors dans la circulation maternelle, pourraient provoquer la formation de l'anticorps.

Mais il faut surtout admettre « une variabilité du potentiel d'immunisation » de la mère. Ceci est évident chez les animaux; lorsqu'en effet on veut provoquer chez le cobaye la formation d'agglutinines anti-Rh pour avoir des sérums tests, on constate que, sur un lot de ces animaux, un petit nombre seulement réagissent à l'injection de globules Rh + par la formation d'anticorps assez puissants. M. Moureau retrouve le même phénomène chez l'homme : un vingtième seulement de personnes Rh — sont capables de former l'anti-Rh; cet auteur se demande s'il « s'agit de facultés réactionnelles dont la cause relèverait de problèmes immunologiques complexes », ou « de certaines particularités mal connues de l'agglutinogène Rh ».

Enfin la rareté de ces manifestations est certainement due aussi pour une part au fait que les familles nombreuses sont rares. On compte peu de familles de plus de trois enfants; or, les accidents que nous étudions ne se manifestent habituellement pas chez les premiers enfants.

C. — **Comment la découverte du facteur Rh permet de préciser le diagnostic de la maladie hémolytique et permet de lui fournir un cadre nosologique.**

1° *Diagnostic positif.* — Celui-ci est facile, évident, dans les familles où se sont succédé : anémie, ictère grave, anasarque fœto-placentaire, avortements; dans les cas où l'on a pu pratiquer une autopsie et découvrir des foyers érythroblastiques aberrants. Mais, dans certaines circonstances, avant la découverte du facteur Rh, il était permis d'hésiter : ou bien l'affection n'avait pas encore revêtu son caractère familial; ou bien il s'agissait uniquement d'ictères d'allure banale, d'anémies. L'absence d'agglutinogène Rh chez la mère, alors qu'il existe chez le père et chez l'enfant, permet d'affirmer le diagnostic.

2° *Diagnostic différentiel.* — La découverte du facteur Rh a permis d'isoler définitivement les érythroblastoses familiales du fœtus et du nouveau-né des autres érythroblastoses ou anomalies hématopoïétiques de l'enfance, elles aussi à caractère familial : syndrome de von Jacksch-Luzet, maladie de Cooley (anémie érythroblastique), maladie marmoréenne, anémies à cellules falciformes, à ovalocytes, ictère hémolytique familial.

Elle permettra aussi d'éliminer plus sûrement les autres causes possibles d'érythroblastose chez le nouveau-né, surtout l'érythroblastose syphilitique, dont le diagnostic n'est pas toujours évident. Il est certain que l'on a mis sur le compte de la syphilis des histoires familiales dans lesquelles se succédaient avortements, accouchements prématurés, ictère grave, anasarque, qui devaient être d'authentiques érythroblastoses familiales dues au facteur Rh.

3° *Cadre de la maladie hémolytique familiale du fœtus et du nouveau-né.* — Il semble bien que l'on puisse faire entrer dans ce cadre, en plus des trois manifestations classiques de l'affection :

— anasarque fœto-placentaire ou maladie de Schridde;

— ictère grave du nouveau-né ou maladie de Pfannenstiel;

— anémie grave du nouveau-né type Ecklin,

un certain nombre d'avortements, de mort-nés autrefois attribués à tort à la syphilis, certaine « diathèse hémorragique » (Javert); un certain nombre d'ictères d'apparence physiologique, apparaissant parfois chez chaque enfant d'une famille, mais parfois isolés dans une lignée d'enfants sains (4 cas sur 41 cités par Langley-Statton); un certain nombre de cas d'anémie chez des nouveau-nés dans les antécédents desquels il manque des érythroblastoses typiques.

Peut-on rattacher à la maladie hémolytique du nouveau-né « l'anémie aiguë curable du nouveau-né » individualisée par Lelong et Joseph ?

Malgré ses caractères cliniques un peu particuliers, il semble qu'elle se rapproche beaucoup de l'anémie type Ecklin.

L'intervalle libre sur lequel insistent les auteurs n'est pas toujours respecté; il est souvent remplacé par un ictère d'apparence physiologique, au décours duquel l'anémie apparaît manifeste.

D'autre part, Langley et Statton rapportent 1 observation d'érythroblastose due au facteur Rh, dans laquelle une anémie importante n'est apparue qu'à la cinquième semaine avec 2.837.000 hématies par millimètre cube, alors qu'au quinzième jour un examen du sang révélait un taux d'hémoglobine à 100 %, 3.775.000 hématies par millimètre cube, avec 1 hématie nucléée pour 100 leucocytes.

Les auteurs insistent surtout sur l'absence de caractère familial de l'affection. Mais les observations rapportées par Lelong, Joseph, Mlle Garnier, sont assez peu probantes; elles concernent toutes des familles peu nombreuses, dont le premier, le deuxième ou le troisième enfant sont atteints. Il n'est donc pas étonnant que le caractère familial ne soit pas apparu. On relève, d'autre part, dans les antécédents : avortements, ictère physiologique, ceci cadrant bien avec une histoire d'érythroblastose familiale.

Il était particulièrement intéressant de rechercher le facteur Rh dans ces cas, et l'observation de MM. J. Marie, G. Sée et Bessis est bien instructive; ces auteurs relatent en effet une histoire typique au point de vue clinique d'anémie type Lelong, avec pâleur cadavérique apparue brusquement au trente-cinquième jour, anémie à 1.650.000 hématies par millimètre cube, érythroblastose, conservation de l'état général; guérison rapide par transfusions sanguines. Mais la recherche des groupes sanguins fut révélatrice : père et enfant ORh +, mère ORh —.

Il semblerait donc légitime, si d'autres cas viennent confirmer celui-ci, de faire de l'anémie aiguë curable du nouveau-né une variété de la maladie hémolytique à facteur Rhésus. Ce serait beaucoup plus satisfaisant que d'invoquer une « exagération de la crise érythrolytique de la naissance, un dérèglement du mécanisme physiologique destiné à débarrasser l'organisme de l'excès d'hématies ».

D. — **Comment la découverte du facteur Rhésus permet de porter un pronostic de façon plus sûre, et dans une large mesure de l'améliorer.**

Le pronostic est fonction de l'hérédité du facteur Rh.

D'après Landsteiner et Wiener, deux gènes allélomorphes sont en cause : Rh et rh, Rh transmettant la propriété agglutinogène, rh l'absence de cette propriété. Le gène Rh est transmis comme facteur mendélien dominant, tandis que rh est transmis selon le mode récessif. On rencontre, en effet, dans la descendance de parents tous deux Rh +, des enfants Rh — : 22 % environ d'après M. P. Moureau.

Dans une famille atteinte de maladie hémolytique, nous nous trouvons, avec une mère Rh —, en face de deux éventualités :

a) Ou bien le père est homozygote Rh Rh; le génotype de la mère étant rh rh, celui de l'enfant sera Rh rh, son phénotype Rh +;

b) Ou bien le père est hétérozygote Rh rh. Le génotype de la mère étant toujours rh rh, celui de l'enfant pourra être : soit Rh rh, soit rh rh. Chaque enfant aura alors une chance sur deux d'être Rh —, du même groupe que la mère, donc normal.

Citons, par exemple, le cas rapporté par Langley et Statton. Il s'agit d'une famille atteinte d'érythroblastose, dans laquelle la mère est du groupe A Rh —. Elle a un premier enfant ictérique à la naissance, qui guérit. Le second présente un ictère grave, est guéri par transfusions sanguines; il était A Rh'+. Le troisième est normal et A Rh —. Le quatrième présente ictère, anémie, et meurt au dixième jour; il était A Rh +.

Mais, dans les familles atteintes d'érythroblastose, il y a une forte majorité de pères homozygotes. Race et Taylor ont pu, au moyen de tests sérologiques, retrouver la proportion de pères homozygotes; alors que dans une population normale ils rencontraient environ 38 % d'homozygotes Rh rh, leurs recherches portant sur 46 familles d'enfants érythroblastiques, dont toutes les mères étaient Rh — : ils trouvaient 36 pères homozygotes alors qu'on ne devrait en trouver que 17 ou 18.

Ceci s'explique par le fait que, dans les familles où le père est hétérozygote, l'affection a moins de chances de se manifester que lorsque le père est homozygote, la mère ayant moins d'occasion de fabriquer des agglutinines anti-Rh, puisque certains enfants sont Rh —.

L'avenir possible de la descendance d'un couple dont un ou plusieurs enfants ont été atteints de la maladie hémolytique sera différent selon les cas :

a) Ou bien le père Rh + est hétérozygote Rh rh; il sera alors permis d'espérer qu'un certain nombre d'enfants seront Rh —, donc indemnes (2 observations citées par Langley et Statton);

b) Ou bien le père Rh + est homozygote Rh Rh, éventualité malheureusement de beaucoup la plus fréquente. Tous les

enfants seront alors Rh + et le pronostic sera beaucoup plus sombre.

Il faudra donc, après une première manifestation de la maladie hémolytique, avertir les parents des déceptions qui les attendent, sans leur enlever tout espoir puisque, dans certains cas, un enfant pourra être Rh —; ses globules échapperont alors à l'hémolyse.

D'autre part, un traitement bien conduit doit permettre actuellement de sauver la plupart des enfants atteints d'ictère grave et d'anémie sinon d'anasarque.

E. — Traitement.

Il semblerait rationnel d'essayer d'une action prophylactique. Un moyen efficace de supprimer la maladie serait de déconseiller les mariages entre personnes Rh + et Rh —, la recherche du facteur Rhésus étant alors systématique. Mais, outre que ce conseil serait rarement suivi, il semble peu logique d'agir ainsi : dans 1 cas sur 400 seulement, le ménage verra sa descendance atteinte.

Nous avons vu que peu de sujets sont capables de fabriquer des agglutinines anti-Rh; il s'agit de sujets sensibilisés au facteur Rh. Ne pourrait-on essayer de désensibiliser les mères ? Il y aurait peut-être d'intéressantes recherches à faire dans ce domaine.

On a préconisé l'accouchement prématuré thérapeutique : on aurait ainsi plus souvent des enfants sains, le taux d'agglutinines maternelle croissant rapidement dans le dernier mois.

Actuellement, c'est le plus souvent le traitement curatif que l'on a à mettre en œuvre. Celui-ci a d'ailleurs pris, du fait de la découverte du facteur Rhésus, un aspect plus rationnel. On introduisait autrefois, par la transfusion, dans la circulation de l'enfant, du sang de même groupe ou du groupe O, mais pour lequel on n'avait pas recherché le facteur Rh. Les plus grandes chances étaient pour qu'il s'agisse

de sang Rh + dont les hématies comme celles de l'enfant étaient vouées à la destruction par les agglutinines anti-Rhésus.

Parfois aussi on utilisait pour la transfusion le sang maternel; on apportait alors un nouvel appoint d'agglutinines hémolysantes néfastes aux hématies du nouveau-né.

Il faudra donc transfuser du sang Rh —, dont le sérum ne contiendra pas d'agglutinines anti-Rhésus. On apportera ainsi à l'enfant un appoint globulaire qui ne sera pas détruit et lui permettra d'atteindre le moment où son sang ne contenant plus d'agglutinines maternelles, ses hématies Rh + ne seront pas détruites.

C'est à cette thérapeutique que se sont ralliés actuellement tous les auteurs.

Gimson a publié notamment une série de 19 cas d'érythroblastose du nouveau-né (ictère-anémie); les mères étaient toutes Rh —, les enfants Rh +.

a) Certains enfants avaient reçu une première transfusion de sang Rh +, à la suite de laquelle on avait constaté une aggravation momentanée des signes cliniques : l'ictère fonçait, le foie et la rate augmentaient de volume.

L'élévation du taux de l'hémoglobine, l'augmentation du nombre des hématies, étaient éphémères. Le processus hémolytique s'accentuait, et, en peu de temps, taux d'hémoglobine, nombre d'hématies, retombaient presque au chiffre primitif.

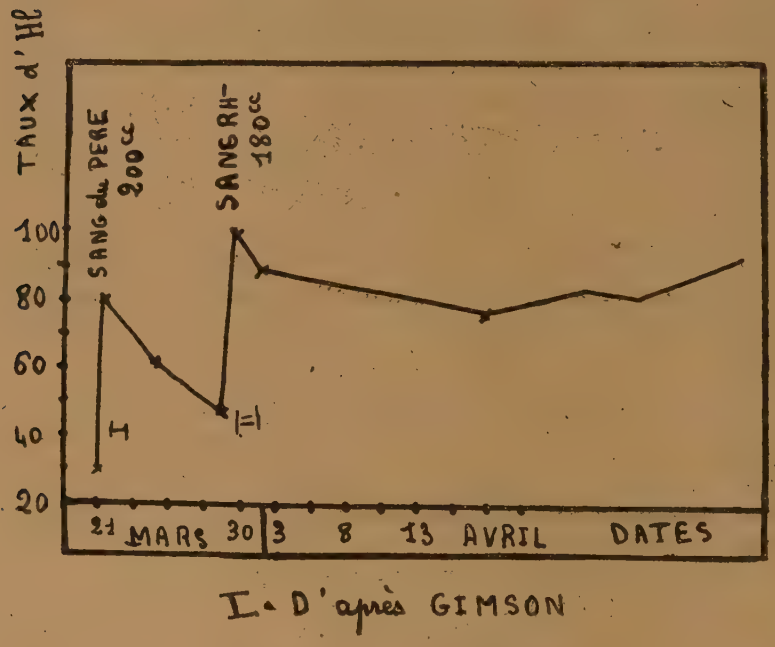
b) Un autre groupe d'enfants avait reçu des transfusions mixtes de sang Rh + et Rh —. Alors que les globules rouges Rh — survivaient pendant un temps normal (90 jours en moyenne), les globules rouges Rh + disparaissaient rapidement du courant sanguin (Mollison cite de son côté un cas dans lequel quinze jours après la transfusion, la majorité des hématies était Rh —. Si l'enfant n'avait pas été transfusé, il serait mort).

c) La plupart des nouveau-nés reçurent seulement du sang Rh —. Le taux globulaire s'élevait après la transfusion,

se maintenait de façon satisfaisante. L'hémolyse continuait, mais respectait naturellement les hématies Rh —, celles-ci permettant à l'enfant de vivre jusqu'à la cessation du processus hémolytique. Gimson comparait deux groupes d'enfants.

Première série. — Il s'agissait de 17 enfants atteints d'érythroblastose entre 1935 et 1941, traités par des transfusions de sang de groupes homologues, mais sans caractérisation du facteur Rh.

Ces enfants avaient reçu jusqu'à six transfusions.



I. — D'après GIMSON

Tableau 1. — Cas 1. — Gimson.

Six d'entre eux sont morts (de la maladie ou de la transfusion).

Quatre ont vécu, mais leur formule sanguine n'a pas été améliorée par la transfusion.

Il y a eu enfin 7 résultats satisfaisants.

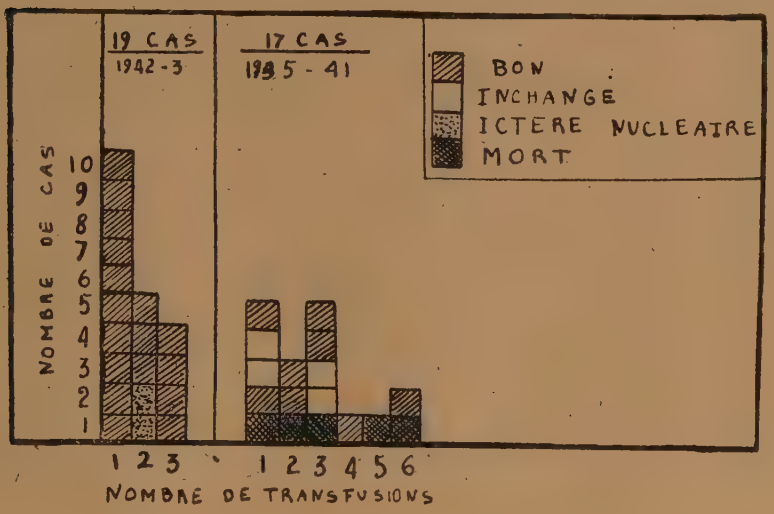
Deuxième série. — Elle concernait un groupe de 19 enfants traités par des transfusions de sang Rh —.

Une transfusion le plus souvent a suffi, deux ou trois au plus ont été nécessaires.

Les 19 enfants ont guéri de leur maladie hémolytique.

Deux sont morts ultérieurement d'ictère nucléaire.

Le tableau comparatif présenté par Gimson est évocateur.



II - D'après Gimson

Actuellement, de nombreux auteurs utilisent les transfusions de sang Rh —, et les cas de guérisons se multiplient.

La conduite à tenir en présence d'un enfant appartenant à une famille atteinte d'érythroblastose familiale est la suivante :

α. *Transfuser précocement*, avant même l'apparition des signes cliniques, avant de connaître les résultats d'un examen de sang pratiqué dès la naissance.

Transfuser même si l'anémie n'est pas très marquée; on hâte ainsi la guérison. D'autre part, le processus d'hémolyse, peu important au début, peut s'accentuer de façon intense par la suite.

β. *Transfuser uniquement du sang Rh* — ne contenant pas d'agglutinines anti-Rh. Il faut donc éliminer le sang de la

mère. Si l'on ne possède pas d'autres sources de sang Rh —, Lloyd conseille d'utiliser les hématies maternelles lavées, remises en suspension dans du sérum frais ou du sérum physiologique.

Si l'on ne peut rechercher le facteur Rh, et que l'on soupçonne une maladie hémolytique familiale du nouveau-né, ne transfuser qu'après s'être assuré, par une épreuve directe (mise en contact dans des conditions définies), de la compatibilité du sérum du malade et des globules du donneur.

Il faudra évidemment tenir compte des groupes A, B, AB, O, le donneur idéal étant un sujet du groupe O Rh —.

γ. *Faire des transfusions importantes.* Ceci n'était pas possible autrefois : on observait des accidents transfusionnels avec des quantités de sang peu importantes. Ces accidents semblent avoir disparu du fait de l'utilisation de sang compatible.

On injectera en pratique environ de 180 à 200 cm³ de sang en une fois; la transfusion sera lente, au rythme de 15 à 20 cm³ par heure.

On pourra, dans ces conditions, sauver la plupart des enfants atteints d'ictère grave et d'anémie. Les insuccès seront le plus souvent dus au fait de l'ictère nucléaire qui existerait dans 10 % des cas d'érythroblastose fœtale (Mac Intosh), et se manifesterait dans les vingt-quatre heures qui suivent l'apparition de l'ictère. Il est donc difficile d'éviter cette complication, qui causera plus tardivement la mort.

Il ne saurait être question du traitement de l'anasarque fœto-placentaire puisque la grande majorité des enfants naissent en ce cas mort-nés.

F. — Des difficultés surviennent en pratique lorsque l'on veut utiliser les données apportées par la connaissance du facteur Rh.

1° Elles tiennent à la recherche du facteur Rh lui-même. Au premier abord, il semble aisé de mettre en évidence dans un sang la propriété agglutinogène Rh et les agglutinines

anti-Rh. Il suffirait pour cela de posséder des globules rouges tests Rh + et du sérum test anti-Rh.

a) Mais il faut, pour avoir un sérum test assez puissant, préparer un lot important de cobayes (25 conseille H. Moureau), en leur injectant tous les cinq-six jours un demi-centicube de globules de Macaccus Rhésus. On saignera les cobayes huit jours après la dernière injection et l'on aura seulement 1 ou 2 sérums actifs. Ou bien on utilisera comme sérum test un sérum humain, mais il faudra d'abord l'éprouver, être sûr qu'il s'agit bien d'un sérum anti-Rh et non anti-Hr, sinon tous les résultats seraient faussés, les « sangs Rh — devenant positifs et certains sangs Rh + devenant négatifs ».

b) Il n'y a pas un seul agglutinogène Rh humain, mais cinq ou six espèces différentes Rh_1, Rh_2, Rh', Rh'', Rh_0. Il faut donc posséder des globules rouges contenant chacun de ces antigènes et les sérums correspondants, et mettre successivement le sérum et les globules inconnus en présence de chacun d'eux.

c) Les antigènes Rh coexistent avec les antigènes O, A, B, M, N, P, dont ils sont entièrement indépendants. Il faut donc absorber ces antigènes avant de rechercher le Rh.

d) Les réactions antigène-anticorps ne se produisent qu'avec des proportions bien déterminées de chacun d'entre eux, celles-ci étant variables pour chaque cas. Il est donc nécessaire de mettre en présence sérum et globules à des dilutions différentes, de pratiquer ainsi un nombre important de réactions.

e) La lecture des résultats est très délicate : le culot de centrifugation aura une surface à contours parfaitement arrondis si la réaction est négative, à contours légèrement dentelés si la réaction est positive. Elle exige une grande pratique pour être faite avec sûreté. Dans les cas douteux, il faudra pratiquer en plus un examen microscopique après étalement sur lame.

Comme le dit justement Christiaens, la connaissance pra-

tique du facteur Rh est actuellement « réservée à quelques spécialistes mondiaux encore peu nombreux ».

2° Il est donc difficile, dans un centre de moyenne importance, de posséder un laboratoire assez bien outillé, des chercheurs assez rompus à ces recherches, puisque les cas de maladie hémolytique dus au facteur Rh sont rares.

Il faudra, pour porter le diagnostic, faire pratiquer des examens au loin, ce qui suppose de longs délais, alors qu'il faut agir vite.

Pour traiter l'enfant, il faut avoir des donneurs O Rh — appartenant aussi aux différents sous-groupes, chose difficile dans un centre non préparé à la recherche du groupe Rh.

Faute de donneurs Rh —, il faudra pratiquer une épreuve directe permettant de vérifier la compabilité du sérum de l'enfant et des hématies du donneur par mise en présence d'un volume égal de suspension globulaire du donneur et de sérum du nouveau-né.

G. — Recherche du facteur Rh dans nos observations.

Nous avons pu, grâce au Docteur Servantie, envoyer le sérum de quatre mères dont les enfants atteints d'anémie ou d'ictère ont fait l'objet de notre thèse au Professeur Moureau, de Liége, qui peut être considéré actuellement comme un des rares spécialistes européens du facteur Rh, et que nous remercions bien vivement de l'aide précieuse qu'il nous a ainsi appportée.

Dans les quatre cas, bien que l'accouchement déjà ancien remonte de sept à douze mois, *des agglutinines anti-Rh* ont été retrouvées et classées par ordre décroissant de force :

Re... (dont l'accouchement datait de mai 1945, mais qui était de nouveau enceinte au moment de la prise de sang);

Pé... (dont le dernier accouchement remonte à décembre 1944);

Cha... (dernier accouchement en février 1945);

Ra... (dernier accouchement en avril 1945).

Les sous-groupes de ces sérums ont été également recherchés :

— les sérums anti-Rh de Re... et de Pé... sont du sous-type anti-Rh_0, ceci de façon certaine;

— le sérum de Cha... semble appartenir au sous-type anti-Rh';

— quant au sérum Ra..., il n'a pas été possible de le classer, les réactions étant très douteuses, parce que très faibles.

A part le cas de Mme Re..., de nouveau enceinte au moment de la prise de sang et dont l'enfant né depuis est mort d'ictère grave, nous voyons que la force des agglutinines n'est pas en rapport avec l'ancienneté de l'accouchement, ni avec la gravité de l'atteinte du dernier enfant né. En effet, l'enfant Eliane Cha... n'a eu qu'une anémie, importante mais peu grave, puisqu'elle permettait la survie sans traitement au 20e jour, tandis que l'enfant Annie Ra... est mort au troisième jour d'ictère grave.

D'autre part, ces résultats confirment le diagnostic de maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur Rh pour nos quatre observations : si le sérum maternel est anti-Rh, la mère doit donc être Rh — et s'être défendue contre les hématies Rh + de son enfant en fabriquant des hémolyso-agglutinines.

Dans trois cas : familles Ra..., Re..., Pé..., le diagnostic d'érythroblastose familiale pouvait être porté avec certitude grâce à l'histoire clinique, aux antécédents, aux examens anatomo-pathologiques.

Il n'en était pas de même pour la famille Cha...; il s'agissait d'une histoire d'anémie assez peu typique, le caractère familial de l'affection n'était pas encore apparu. La découverte d'agglutinines anti-Rh dans le sang de la mère est donc dans ce cas un fait particulièrement intéressant.

Ces femmes doivent venir accoucher dans des centres hospitaliers, où il sera possible de traiter dès la naissance leurs enfants par des transfusions de sang Rh —, ce qui, dans l'état actuel de nos connaissances, est le seul moyen rationnel de les sauver.

CONCLUSIONS

Cette étude de la maladie hémolytique familiale du fœtus et du nouveau-né nous permet d'apporter quelques conclusions.

I. — Il s'agit d'une affection moins rare qu'on ne le croit généralement. Dans son cadre rentrent nombre d'histoires familiales de polymorbidité autrefois rattachées à la syphilis. Des examens de sang pratiqués plus couramment permettraient d'affirmer le diagnostic.

II. — Depuis la découverte du facteur Rh, cette question a pris un intérêt nouveau.

1° Intérêt non seulement *théorique* :

a) puisqu'elle a permis d'éclairer la pathogénie de l'érythroblastose familiale. Celle-ci est due en effet à une incompatibilité sanguine entre mère Rh — et enfant Rh + ;

b) puisque le cadre nosologique jusque-là assez flou de cette maladie a pu être nettement délimité, la maladie hémolytique familiale du fœtus et du nouveau-né formant un groupe entièrement distinct des autres érythroblastes infantiles;

2° Mais aussi intérêt *pratique* :

— *diagnostique* : la recherche du facteur Rh permettant de faire entrer dans le cadre de la maladie certains cas douteux d'ictère ou d'anémie, les cas non familiaux;

— *pronostique* : le pronostic est moins sombre pour l'avenir de la famille si le père Rh + est hétérozygote;

— *thérapeutique* enfin; les transfusions de sang Rh — permettront de sauver la plupart des enfants qui mouraient souvent autrefois malgré les transfusions de sang homologue.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état me servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissante envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer
Le Président,
R. DUPÉRIÉ.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 22 mars 1946.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Albrecht. — Erythroblastoses chez le nouveau-né. *Schweizerische Med. Wochen.*, 18 févr. 1939, in *Presse médicale*, juill. 1939.

Andérodias, Dupérié, Mahon et Dubarry. — Sur deux cas d'hydrops congenitus. Soc. d'obst. et de gyn. de Bordeaux, 10 janv. 1933.

Andrews et Miller. — Erythroblastose du nouveau-né : 4 cas. *Amer. Journ. of Diseases of children*, sept. 1935, p. 673.

Arondel. — Ictère grave familial sans érythroblastose. Société de pédiatrie de Paris, 15 nov. 1938.

Blanc. — Sur des cas récents d'ictère grave familial du nouveau-né. Thèse Lyon, 1937.

Bertoye, Picard et Meynadier. — Sur les anémies aiguës du nouveau-né. *Arch. franç. de pédiat.*, t. 3, n° 1, 1946.

Bonney, Dr Harold et J. S. Morton. — Hydrops fœtalis. Erythroblastose. *Proc. of the Royal Soc. of Med.*, janv. 1938, in *Arch. de méd. des enfants*, oct. 1939.

Boorman, Dodd et Mollison. — Signification clinique du facteur Rh. *Brit. med. Journ.*, 1942, n° 2, p. 535 à 537 et 560 à 571.

— Le facteur Rh dans le sang humain. *Acta Pédiatrica*, 1944, 31, suppl. 2, 178.

Bruynocke, I. P. Hoet et P. de Somer. — Le facteur Rh dans l'érythroblastose des nouveau-nés. Soc. belge de biol., séance 8 avril 1944.

Bushnel et Aldrich. — Erythroblastose fœtale. Un cas dans lequel le malade a été traité et dans lequel il y avait des signes cliniques d'ictère nucléaire sans confirmation *post mortem*. *Ann. Journ. of diseases of children*, 7 avril 1937

Cathala (J.). — Note sur la signification nosologique des érythroblastoses à type familial du nouveau-né. *Rev. franç. de pédiat.*, 1936, n° 5.

— Erythroblastose du fœtus et du nouveau-né à type familial. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Sang, I, 1937.

Canforné et Mahon. — Erythroblastose du nouveau-né. Soc. de méd. infant. de Bordeaux et du Sud-Ouest, séance 13 juin 1945.

Ceccaldi (Pierre). — L'érythroblastose congénitale. Thèse Paris, 1945.

Clément (R.) et Godlewski. — Sur un nouveau cas d'ictère grave familial du nouveau-né sans érythroblastémie, avec érythroblastose uniquement hépatique. Soc. méd. des Hôp., séance du 2 mars 1945.

Christiaens. — A propos du groupe sanguin à facteur Rh. Soc. de méd. légale de France, 14 mai 1945.

Christiaens, Groubt, Lekieffre et Isbecke. — A propos de trois cas d'érythroblastose familiale, dont un conjuré par la transfusion Rh négative dans les premières heures de la vie. Soc. de méd. du Nord, 30 nov. 1945.

Comte (Mlle E.). — Ictère grave familial du nouveau-né et ictère nucléaire. Thèse Paris, 1942.

Damade, Boursier, Dulong de Rosnay et Geneste. — Un cas d'érythroblastose du nouveau-né. Soc. anat.-clin. de Bordeaux, 1945.

Dollet. — L'ictère nucléaire du nouveau-né. Thèse Lyon, 1939-1940.

Facteur Rh dans le pronostic et le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. (Sans auteur.) *Brit. med. Journ.*, 4 oct. 1943.

Facteur Rh et iso-immunisation. (Sans auteur.) *Brit. med. Journ.*, 14 nov. 1942.

Flax et Walstein fils. — Contribution à l'étude des érythroblastoses concernant un cas d'érythroblastose familiale. *Arch. de méd. des enfants*, 1938, n° 6.

Floch. — Œdème généralisé du fœtus. Thèse Bordeaux, 1931-1932.

Garnier (Mlle). — Anémie du nouveau-né et crise érythrolytique de la naissance. Thèse Paris, 1943.

Gimson (J. D.). — Maladie hémolytique du nouveau-né. Traitement avec du sang Rh négatif. *Brit. med. Journ.*, 1943, n° 2, p. 293-296.

— Transfusion transmédullaire chez les nouveau-nés et les enfants. *Brit. med. Journ.*, 3 juin 1944.

Grossetête. — Anémies du nouveau-né. Thèse Lyon, 1936.

Guichard et Gonin. — Valeur séméiologique de l'érythroblastose sanguine. *Gaz. des Hôp.*, 1er févr. 1943.

Hoare (E. D.). — Fréquence de l'antigène Rh dans la population. Cinq cas d'érythroblastose fœtale. *Brit. med. Journ.*, 1943, 4 sept. 1937.

Hallez. — L'ictère simple du nourrisson. Congrès de pédiatrie, Paris, 1944.

Javert (Carl). — Nouvelles recherches sur l'érythroblastose des nouveau-nés. *Am. Journ. of Obstetrics and Gynecology*, juin 1942, p. 921 à 940.

Kariher (D. H.). — Erythroblastose fœtale (maladie hémolytique du nouveau-né survenant chez un des deux jumeaux). *The Journ. of the amer. med. Assoc.*, 1943, n° 2, p. 943-944.

Kossovitch. — Répartition de l'agglutinogène Rh. Société de biologie, 14 oct. 1944.

Lacomme et Debray. — Un cas d'érythroblastose. Anasarque fœto-placentaire et anémie associés chez un enfant ayant survécu. Soc. de gyn. et d'obst., 6 mars 1944.

Lamy. — Erythroblastoses du fœtus et du nouveau-né. *Bulletin médical*, 6 déc. 1936.

Lamy, Sée, Chiche et Montefiore. — Ponction osseuse chez le nourrisson. *Le Nourrisson*, 1939.

Lamy. — Sur le facteur Rh. Société de pédiatrie, 20 nov. 1945.

Landsteiner et Wiener. — Etude sur un agglutinogène (Rh) du sang humain réagissant avec un sérum anti-Rhésus et avec des anticorps humains. *Exp. Med.*, 1er oct. 1941.

Lange (Mme de). — Diagnostic réprospectif d'ictère grave du nouveau-né. *Rev. franç. de pédiat.*, 1936.

Lange. — Erythroblastosis fœtalis maxima ohne hydrops congenitus. *Jahrb. f. Kind*, janv. 1938.

Langley et Statton. — Maladie hémolytique du nouveau-né. Facteur Rh. *The Lancet*, 1944, 246, p. 145-148.

Lantuejol, Fabre, Piette et Denier. — Nouvelles données sur les groupes sanguins. Le facteur Rhésus. *Presse médicale*, 13 janv. 1945.

Lartigaut et Mahon. — Ictère grave congénital avec érythroblastose. Transfusion. Guérison. Soc. de méd. infant. de Bordeaux et du Sud-Ouest, 13 juin 1945.

Lartigaut, H. Pouyanne, Mlle Martin. — Un cas d'anémie du nouveau-né avec érythroblastose. Soc. de méd. infant. de Bordeaux et du Sud-Ouest, 13 janv. 1945.

Lehndorff. — Anémies du nouveau-né. *Arch. f. Kind.*, 11 févr. 1938.

Lelong. — Hémopathies congénitales avec érythroblastoses. *Paris médical*, 1937, n° 29.

Lelong et Joseph. — Anémie aiguë curable du nouveau-né. *Paris médical*, déc. 1941.

Lelong et Lacomme. — Un cas d'anémie grave du nouveau-né avec érythroblastémie. Guérison. Soc. de pédiat., 21 juin 1938.

Leuret. — Etude sur quelques cas d'ictère des nouveau-nés. Thèse Bordeaux, 1904.

Lévy, Solal, Tzanck et Bessis. — Agglutinines anti-Rh sous forme incomplète dans un cas d'anémie du nouveau-né. Soc. de pédiat., 15 déc. 1945.

Lloyd (T. H.). — Le facteur Rh dans l'anémie hémolytique du nouveau-né. *Brit. med. Journ.*, 1943, n° 1, p. 232.

Macklin (M. Th.), J. A. Lamont et Ch. Macklin. — Erythroblastose fœtale. *Am. Journ. of diseases of children*, févr. 1939.

Mahon. — Erythroblastose du nouveau-né. Soc. de méd. infant. de Bordeaux et du Sud-Ouest, séance 13 juin 1945.

Marie-Julien et A. Boutet. — Ictère grave hémopathique du nouveau-né. Erythroblastose légère mais prolongée. Guérison par l'hémothérapie intraveineuse. *Paris médical*, 5 nov. 1938.

Marie-Julien, G. Sée, M. Bessis, P. Chiche et H. Guéniot. — Anémie grave tardive du nouveau-né avec érythroblastose. Etude du facteur Rhésus. *Paris médical*, 20 déc. 1945, p. 401.

Melinghoff (H.) et E. Randerath. — Erythroleucoblastose de jumeaux univitellius. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Gynäkologie*, t. 122, n° 2, 6 mai 1941.

Montlaur (Mme) et P.-P. Lévy. — Ictère grave familial du nouveau-né sans érythroblastose. Soc. de pédiat. de Paris, 16 nov. 1937.

— Ictère grave familial du nouveau-né. Erythroblastose transitoire. Anasarque. Mort. Soc. de pédiat. de Paris, 15 nov. 1945.

Morel (F.). — Acquisitions nouvelles en laboratoire d'hématologie clinique. *Bulletin médical*, 11 mars 1945.

Mouriquand, Weil, Edel et Ferri. — Contribution à l'étude du terrain en hématologie. *Arch. de méd. des enfants*, 1938.

Moureau (P.). — Hérédité de l'agglutinogène Rh. Soc. belge de biol., 29 avril 1944.

— Contribution à l'étude du nouvel agglutinogène Rh du sang humain. *Acta Biologica Belgica*, 1943, 112, 113.

— Transfusion sanguine et groupe Rh. *Bruxelles médical*, 1945, n° 4, p. 157.

Moussous (M.). — De la pathogénie de l'ictère idiopathique du nouveau-né; érythrodermie ictérigène. *Province méd.*, 16 mai 1908, p. 305.

Murray (J.). — Test prénatal Rh. Suggestion d'une nomenclature. *The Lancet*, 4 nov. 1944, p. 594.

Péhu (M.), A. Brochier et Wang. — Prophylaxie. Traitement de l'ictère grave. *Rev. franç. de pédiat.*, 1935.

Péhu, Trillat, Noël et Mlle Moïesco. — Erythroblastose du fœtus et du nouveau-né. *Rev. franç. de pédiat.*, 1934, n° 4.

Péhu, Trillat, Noël. — Nouveaux cas d'érythroblastose à type familial chez le nouveau-né. *Rev. franç. de pédiat.*, 1936, n° 12.

Péhu et Noël. — Les anémies du nouveau-né. *Le Sang*, 1937.

Péhu, Noël et Brochier. — Sur des cas récents d'ictère grave familial du nouveau-né. *Rev. franç. de pédiat.*, 1937, n° 6.

Péhu, Trillat, Noël et Révol. — Splénomégalie considérable avec érythroleucoblastose chez deux nouveau-nés, à deux grossesses consécutives. Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 22 juin 1937.

Péhu, Noël et Brochier. — Sur un cas d'ictère grave familial du nouveau-né. *Lyon médical*, 29 août 1937.

Péhu et Noël. — Sur les érythroblastoses de l'enfance. *Arch. de méd. des enfants*, 1938, n° 6.

— Sur les érythroblastoses du nouveau-né. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 févr. 1939.

Péhu et Brochier. — Ictère grave familial du nouveau-né. Imprimerie du Salut public, Lyon, 1942.

Perrier. — Contribution à l'étude de la prothrombine du sang chez la femme enceinte et le nouveau-né. Thèse Bordeaux, 1941-1942.

Perrot (M.-R.). — Erythroblastose chez le nourrisson et hérédo-syphilis. *Bulletin médical*, 15 mars 1943.

Perrot. — Anémie avec érythroblastose chez le nourrisson et hérédo-syphilis. Soc. de pédiat., 16 févr. 1943.

Race, Taylor, Cappel et Mac Farlane. — Facteur Rh et érythroblastose fœtale. Recherche dans cinquante familles. *Brit. med. Journ.*, 1943, n° 2, p. 289-292.

Rocaz. — Les ictères du nouveau-né. Rapport. VI[e] Congrès des pédiatres de langue française, Paris, 1929.

Rosenthal (G.). — Réflexions sur les groupes sanguins. A propos de l'agglutinogène Rhésus. Soc. de méd. de Paris, 4 mars 1945.

Santillana. — Contribution à l'étude de l'anémie de von Jacksch-Luzet à forme familiale type Cooley. *Arch. de méd. des enfants*, 1938, n° 6.

Slozobianu et Jonescu. — Contribution à l'étude de l'ictère grave familial du nouveau-né. *Rev. franç. de pédiat.*, 1937.

Solal (R.). — Données biologiques récentes sur la transfusion sanguine. *Le médecin français*, 25 déc. 1944.

Solal (R.). — Facteur Rh. Erythroblastose fœtale. *Paris médical*, juill. 1945.

— Le facteur Rh. Son importance clinique. Accidents transfusionnels. Pathogénie de l'érytroblastose fœtale. *Le Sang*, n° 8-9, 1945, p. 528-555.

Somer (P. de) et R. Bruynocke. — L'agglutinogène anti-Rh. Soc. belge de biol., 25 mars 1944.

Somer (de), Renaer et Van den Broucke. — Fréquence de l'érythroblastose et facteur Rh. *C. R. de la Soc. de biol.*, avril 1945.

Spyropoulos. — Erythroblastoses (normoblastoses) secondaires ou symptomatiques. *Rev. franç. de pédiat.*, 1936, n° 4.

Taylor, Race, Ailenn Prior et Elisabeth W. Iken. — Proportions optima d'antigène et d'anticorps dans la recherche des anticorps Rh. *Brit. med. Journ.*, 14 nov. 1942, p. 272.

Taylor et Race. — La maladie hémolytique du nouveau-né. Prédominance des pères Rh positifs homozygotes. *Brit. med. Journ.*, n° 1, p. 288.

Taylor. — Erythroblastose fœtale et facteur Rh. *Brit. Encyclopedie*, suppl., 25 nov. 1944.

Trillat, Magnin et Bourret. — Erythroblastose congénitale d'origine maternelle. Etiologie syphilitique probable. *Le Nourrisson*, 1939.

Transfusion sanguine et groupe Rh. (Sans auteur.) *Concours médical*, 20 août 1945.

Thurlow, Madge et Macklin. — Erythroblastose fœtale. Une étude de son mode d'hérédité. *Am. Journ. of diseases of children*, mai 1937, p. 1247.

Tzanck. — Anémies érythroblastiques et para-érythroblastiques. Hématologie du praticien, t. II.

— Le facteur Rh. Son importance théorique et pratique. Soc. méd. des Hôp., 6 juill. 1945.

Tzanck et Bessis. — Répartition et hérédité des groupes Rh. Note sur 15 cas de maladie hémolytique du nouveau-né. Soc. franç. d'hématologie, 20 déc. 1945.

Tzanck et Denis. — Le facteur Rh. Son intérêt, son importance dans la pratique hématologique. Soc. franç. d'hématologie, 17 mai 1945.

Tzanck et Sidi. — Facteur Rh et hérédo-syphilis. Soc. franç. de dermatol. et syphil., 12 juill. 1945.

Tzanck, Christiaens et Bessis. — Ictère grave du nouveau-né guéri par des transfusions de sang Rh —. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 26 oct. 1945.

Tzanck, André et Bessis. — Maladie hémolytique du nouveau-né traitée par du sang Rh+ positif. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 15 févr. 1946.

Tzanck et Bessis. — Données nouvelles sur la pathogénie et la thérapeutique de l'ictère grave du nouveau-né. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 2, 14 janv. 1946.

Van Creveld et Heybrock. — Anémies de la mère et de l'enfant. *Rev. franç. de pédiat.*, 1935.

Wiener. — Réactions hémolytiques après transfusion. Prévention avec exposé du facteur Rh et des tests d'agglutination croisée. *Ann. J. Clin. Path.*, juin 1942.

Wiener. — Répartition et transmission aux descendants des variantes du type Rh. *Science K. Y.*, 20 août 1943, 98, p. 182-184.

Wiener, Davidsohn et Potter. — Transmission aux descendants du caractère du groupe Rh. Observations sur le rapport du facteur Hr et des facteurs Rh. *J. Exp. Med.*, 1945, 81, p. 63,72.

Dépôt légal effectué en 1946 (2e trimestre).

23848. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.